

厚生労働大臣 柳沢伯夫 様

2007年2月21日

薬害タミフル脳症被害者の会

代 表 軒端晴彦

タミフルに関する適切な対処を求める要望書

私たちは、タミフルによって子どもが死亡するなどの害を被った家族として、タミフルと死亡などとの因果関係を認めて被害者およびその家族を救済されるよう、また同じ被害をこれ以上出さないための安全対策を、会の発足以来要望してきました。

しかし、2006年7月に起きた沖縄県の男子中学生の転落死に続き、2007年2月16日愛知県蒲郡市でも、抗インフルエンザ剤タミフル（一般名オセルタミビル）を服用した中学2年の女子生徒が自宅マンション10階から転落死しました。タミフル服用後の死亡者は60人を超え、異常行動を起こした後に事故死した未成年者はこれで少なくとも4人となりました。

医薬食品局安全対策課は「事実関係を早急に把握したい」として2月19日までに、タミフルの輸入販売元の中外製薬に情報提供を指示されたと聞きます。

報道によりますと、マンション10階から転落死した女子生徒の母親は、午前11時頃にタミフルを1カプセル服用させたとのことですから、タミフル服用は間違いのないでしょう。そして転落は午後0時46分であったとのこと。タミフルを服用後2時間以内に事故にあったこととなります。

米国食品医薬品局（FDA）の報告では、大部分が日本からの精神神経症状の報告中、55%がタミフル服用2時間以内に発症しています。厚生労働省研究班（横田班）の報告書でも、インフルエンザ発症の初日の午前中服用者は、未服用者に比べると、その日の午後に異常言動を起こす頻度が高いことが明瞭に示されています。

すでに厚生労働省も認めておられるとおり、タミフルは異常行動など精神神経系の副作用を起こしうる薬剤です。異常行動の結果、事故死した例についても因果関係はもはや疑いないものと考えます。

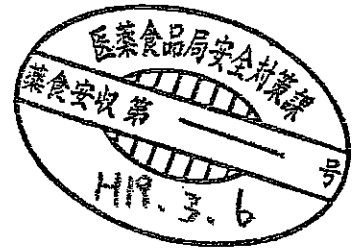
今回の事故例の調査を速やかにされ、タミフルと異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認めることをはじめ、下記のことを、強く、切に要望いたします。



記

1. 異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認めること
2. タミフル使用後の異常行動や異常行動による事故死例はタミフルによる可能性が強いことを、緊急情報として医療関係者ならびに国民にあまねく確実に警告すること
3. タミフルの添付文書を早急に改め、上記2を「警告」欄に記載すること
4. 2006年7月に医薬品医療機器総合機構が不支給等の決定を行ったタミフル服用後の死亡例に関して、その因果関係を認め、不支給決定を速やかに撤回すること
5. 現在申請されている医薬品副作用被害救済に申請されているタミフル服用後の死亡例など副作用被害例に関して、その因果関係を認め、速やかに支給の決定をすること

以上



厚生労働大臣 柳沢伯夫 様

2007年3月4日
薬害タミフル脳症被害者の会
代表 軒端晴彦

タミフルに関する更なる適切な対処を求める要望書

私達は、昨年11月17日と今年2月23日タミフルに関する適切な対処を求め要望書を提出致しました。にも関わらず蒲郡市・仙台市と、有ってはならない痛ましい事故が繰り返されました。

当会としましては、昨年から呼びかけ続けているものを貴省が無視された結果だと受け止めます。

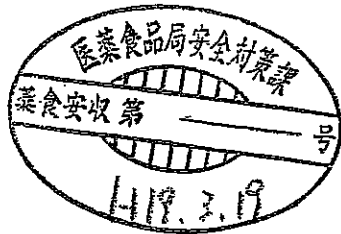
2月28日貴省は医療関係者に対して、インフルエンザ治療開始後における注意喚起を発表しました。

これによって被害が拡大を阻止できると、当会としても望みたいところですが、この発表だけでは、不十分であり適切ではないと判断し再度追加し強く要望致します。

記

1. 2月28日両省の注意喚起の対象として保育園・所の保護者が脱落しているので、所管するところの厚生労働省が新たに注意喚起すること
2. 新型インフルエンザ総合対策の「Q&A」を改訂し、「安全宣言」を撤回し重大な副作用＝異常行動による事故死、突然死などの可能性も、注意喚起すること

以上



2007年3月19日

厚生労働大臣
柳沢伯夫 様

ワクチントーク全国
事務局代表 藤井俊介
日本消費者連盟
代表運営委員 富山洋

インフルエンザ治療薬タミフルの安全対策について (要望書)

去る3月13日「週刊朝日」誌上で、横田俊平氏らと中外製薬との経済的な関係に関する報道があり、翌14日国会での質疑と横田氏の記者会見およびその報道、15日には厚労省辻事務次官の会見での発言がありました。

当事者である横田俊平氏が会見で釈明したところで、被害者や国民の疑念とタミフルへの不安はまったく解消しないことは明白です。

最も大切なことは、横田氏らの研究班報告書の結論をもって「重大な懸念はない」として2月28日付「注意喚起」にとどめている貴省が、研究班報告書のデータを解析し、有意差ありとする結論をもつ専門家や、2月28日付「注意喚起」文書の「参考4」に関わって、インフルエンザ脳症とこの間続発した事故の症例とは異質であるとする専門家などをはじめとして科学的な議論・検討がオープンなかたちで為されるよう、てだてを講じることこそが求められていると考えます。

ついては2月23日付要望にくわえ下記の通り要望いたしますので、早急の対処をお願いします。

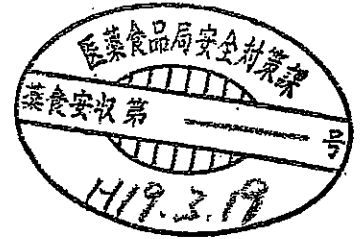
(回答連絡先)

記

1. 薬事法に基づく規制、安全対策により、販売中止もしくは大幅な使用上の制限を加えること。
2. 中外製薬に指示した調査について、中立・公正な判断のできる専門家による吟味の上、その結果を公表すること。もちろんその過程は公開すべきである。
3. 過去の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会、同安全対策調査会の議事録すべてを公表し、どのような科学的判断により「重大な懸念がない」とされたかが国民にわかる説明をおこなうこと。
4. 新型インフルエンザ Q&A 及びインフルエンザ Q&A が2月28日付「注意喚起」文書と齟齬をきたしているので早急に Q&A を削除し、改訂を急ぐこと。
5. タミフルに関するインターネット上の違法販売による事故防止のために何らかの手立てを講じること。
6. 13日「週刊朝日」が報じた奨学寄附金等に関して、15日辻事務次官の発言「私どもとしても十分よく調査をする必要があるということで、調査を進めております」について、どのような視点でいかなる調査を行っているのか調査対象、調査内容を明らかにして説明していただきたい。
7. タミフルをめぐる厚労省の対応などに関して薬害被害者関係団体、消費者団体などの意見を聴取すること。
8. 2月23日付要望書の回答を急ぐこと。

以上

厚生労働大臣 柳沢伯夫 様



2007年3月19日

薬害タミフル脳症被害者の会

代表 軒端 晴彦

**「奨学寄付金」等により多額の利益供与を受けた2名（横田、森島両氏）
の、厚生労働省研究班からの除外を望む要望書**

私たちは、タミフルによって子どもが死亡するなどの害を被った家族として、厚生労働省に対し、タミフルと死亡などとの因果関係を認めて被害者およびその家族を救済するよう、また同じ被害をこれ以上出さないための安全対策を、会の発足以来要望してきました。

今回、「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」の主任研究者である横浜市立大学医学部 横田 俊平教授、ならびに分担研究者 岡山大学大学院 森島 恒雄教授は「奨学寄付金」の名目で、タミフルの輸入・販売元である中外製薬より多額の寄付金を受け取っていました。特に研究班長の横田教授はこれまでに総額1000万円もの寄付金を中外製薬から受け取っていたと報じられています。

「奨学寄付金」は会計報告の必要がないと聞きます。自由に使えるいわばお小遣いのようなお金ですが、1000万円もの大金を渡しながら、企業も何も期待しないはずはありません。

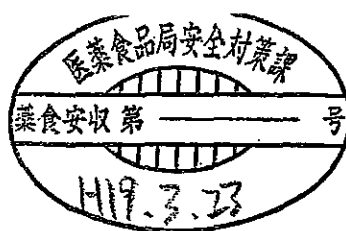
昨年10月26日に公表された「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」報告書のデータを見ると、最も重大なタミフル初回投与後（初日午後）異常言動は軒並み約4倍になっていましたが、その最も重要な部分を見逃し、研究班報告書では差がないと結論しました。調査データはタミフルとの強い関連を示しているのに、報告書はその結論で、関連の存在を否定しました。つまり真実が捻じ曲げられたといえましょう。

「資金をもらっているからといって、研究結果をゆがめることはない」「そんなケチな考えはもっていない」との横田氏の発言が報じられています。しかし、真実が捻じ曲げられたことに、毎度多額のお金をもらっていることが何も影響しなかったと否定しきることは不可能ではないでしょうか。その意味で、本例は、まさしく利益相反により事実が曲げられた可能性のある典型例であると考えられます。

今シーズンの調査に関しても、利益相反の可能性、そのために事実が曲げられる可能性が極めて濃厚です。タミフルによる死亡との因果関係の有無を調べるという、大多数の国民の健康に重大な影響のある調査研究はあくまで科学的に検討が加えられなければなりません。その因果関係に多大な利害関係を有する製薬企業からの資金提供でその研究が微塵もゆがめられてはなりません。

上記の理由により、本件研究結果と最も関わりの深い製薬会社（中外製薬）から多額の利益供与を受けたことが判明している上記2名の除外を強く、切に要望いたします。なお今後、上記2名以外の分担研究者についても中外製薬からの利益供与を受けていることが判明した場合、当該班員を除外されるよう要望いたします。

以上



2007年3月23日

厚生労働大臣 柳澤伯夫 殿

タミフルの全年齢を対象とした使用中止と副作用情報の全面公開を求める
要望書

薬害オンブズパースン会

代表 鈴木 利

〒162-0022 東京都新宿区新宿1-14-4 AMビル4階

電話 03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

URL <http://www.yakugai.gr.jp>

第1 要望の趣旨

- 1 全年齢を対象にしたタミフルの使用中止を求める。
- 2 2001年の販売開始後のすべての副作用情報の公開を求める。

第2 要望の理由

1. 事務次官の定例会見及び衆議院厚生労働委員会における大臣答弁

2007年3月22日の定例会見において、貴省の辻哲夫事務次官は、タミフルと飛び降りなどの異常行動との因果関係について、従来の「否定的」との見解を事実上撤回し、「虚心に原因を調査したい」とコメントをした。

また、本日の衆議院厚生労働委員会において、柳澤伯夫厚生労働大臣は、突然死についても因果関係を調査する旨の答弁をした。

当会議は、貴省に対し、2007年3月19日付で、タミフルに関する添付文書改訂及び緊急安全性情報の発出を求める要望及び異常行動とタミフルとの因果関係を否定する理由に関する公開質問書、利益相反問題に関する要望書を提出したが、その後、現在までに貴省が認めただけでも転落と飛び降りの報告が15件あったことが判明している。

2 タミフルは必須の医薬品などではない

そもそも、タミフルの治療効果は約1日インフルエンザの症状が早く治まるという程

度で認められているに過ぎない。

しかも、A香港型ウイルスには効果がない。

喘息患者ではかえって回復が遅くなる場合がある。

予防効果については実証的なデータはない（タミフルの審査報告書には、高齢者等のハイリスク者について「予防効果ならびに安全性が検証されているとは言い難いが、これらの集団に対し、特に安全性が危惧されるというデータも得られていないことから、
・・・これらの集団を投与対象として差し支えないと考えた。」と記載されている）。

幼児のいわゆる「インフルエンザ脳症」の予防効果があるとするデータもない。

そして、「国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにすること」「B型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関する情報を集積し、規制当局に報告すること」というのが、承認条件である。

タミフルは必須の医薬品などではないのである。

インフルエンザを約1日早く治すために、異常行動死や突然死のリスクを伴うことは有効性と安全性のバランスを失し、医薬品としての有用性を欠くといわざるを得ない。

以上は、2005年11月に当会議が公表した患者向説明書「それでもタミフルを飲みますか」及び2007年3月19日付で当会議が提出した要望書に記載したところである。

3 全年齢を対象とした調査期間中の使用中止

貴省は、これから調査するとしているが、既にタミフルと異常行動等の因果関係を示す情報は集積されている。

前記のとおり、タミフルは必須の医薬品などではない。わずか約1日インフルエンザを早く治すという程度の有効性しかないにもかかわらず、原因をより明確にするための調査期間中に死者を含めた新たな被害が発生することは到底耐えられるところではない。

貴省は既に10代については使用を中止しているが、異常行動や突然死は10代以外にも発生しており、突然死は成人及び乳幼児に多い。

調査期間中の被害発生を未然に防ぐという立場からすれば、使用制限を10代に限定する合理的理由は見出しがたい。

従って、10代に限定することなく、一旦タミフルの使用を全面的に中止することを求める。

4 現時点における全副作用情報の公開

貴省は、2001年のタミフル発売後、これまで報告のあった副作用情報約1800件をすべて見直し、特に異常行動を含む精神神経症状を起こした事例については、審議会に報告して因果関係を詳しく調べるとしている。

発売後の副作用情報については、現時点において、すべて公開することを求める。

5 利益相反の解消を

当会議は、前記要望書において、調査が中立・公正に行われる前提を確保するため以下のことを要望した。

- ① 利益相反の関係にある「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」研究班の横田俊平・横浜市立大教授，森島恒雄・岡山大教授及び森雅亮・横浜市立大学講師に対し、研究班員辞任を求めること
- ② 同研究班の班員全員のロッシュ社及び中外製薬株式会社との経済的関係を調査し、これを公表し、経済的関係を有する班員に対し、研究班員辞任を求めること
- ③ 医師と製薬企業との経済的関係の公表及び厳格な規制を定めること

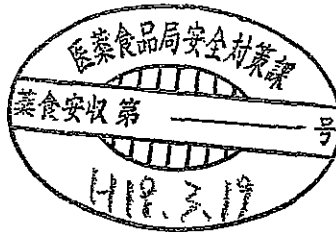
本日の厚生労働委員会において、厚生労働大臣は、利益相反関係のある研究者を排除する意向を表明したが、すべての審議会、検討会、研究会に適用される規制ルールの明確化を含め、すみやかな対応を求める。

6 公開質問書への回答を

平成19年2月28日付通知「インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ」において、タミフル販売以前にもインフルエンザによる異常行動等が認められるとして引用した「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症の実態把握調査の報告」（調査期間、平成11年1月1日から3月31日）中の「意識障害、痲痺、異常行動等の神経症状」に関し

- ① 中学生・高校生の異常行動の個別具体的な内容
- ② 中学生・高校生の転落死など異常行動後の死亡例が含まれているか否かをすみやかに回答されたい。

以上



2007年3月19日

厚生労働大臣 柳澤伯夫 殿

タミフルに関する要望及び公開質問書

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利

〒162-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル本館

電話 03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

URL <http://www.yakugai.gr.jp>

第1 要望及び公開質問の趣旨

- 1 タミフルが異常行動及び突然死等を引き起こすことがあり、タミフル服用後は嚴重な観察が必要であることについて、緊急安全性情報を発出するとともに、添付文書を改訂して警告欄において十分に警告するよう製薬会社を指導されたい。
- 2 平成19年2月28日付通知「インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ」において、タミフル販売以前にもインフルエンザによる異常行動等が認められるとして引用した「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症の実態把握調査の報告」（調査期間、平成11年1月1日から3月31日）中の「意識障害、痲痺、異常行動等の神経症状」について
 - (1) 中学生・高校生の異常行動の個別具体的な内容を明らかにされたい。
 - (2) 中学生・高校生の転落死など異常行動後の死亡例が含まれているか否かを明らかにされたい。

第2 要望及び公開質問の理由

1 タミフル（リン酸オセルタミビル）による異常行動等

- (1) 貴省の公表数によれば、タミフル服用後平成18年10月までに54人が死亡し、このうち5人が異常行動後に死亡している。これを未成年者についてみると、死亡は17人、うち異常行動後の死亡は3人である。また、本年2月16日には愛知県蒲郡市の女子中学生、同月27日宮城県仙台市の男子中学生が、いずれもタミフル服用後に転落死し、異常行動後の死亡は合計7人となった。突然死は30人を超える。

- (2) タミフルが異常行動及び突然死を引き起こすことについては、医薬ビジランスセンター（薬のチェック）、医薬品・治療研究会、タミフル被害者の会、及び当会議がかねてから指摘してきたところである。

タミフルと異常行動及び突然死との因果関係は、その時間的関連やインフルエンザの自然経過では説明できない特異な症状、審査報告書に記載された動物実験データ等から判断できるタミフルの中樞神経抑制作用、その作用によって説明できる発症機序の他、厚生労働省の「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」（主任研究者：横田俊平横浜市立大学教授）報告書に記載された調査結果からも導くことができる。

- (3) そもそも、タミフルの治療効果は約1日症状が早く治まるという限度のものに過ぎない。A香港型ウイルスには効果がなく、喘息患者ではかえって回復が遅くなる場合がある。また、予防効果については実証的なデータはない（タミフルの審査報告書には、高齢者等のハイリスク者について「予防効果ならびに安全性が検証されているとはいえないが、これらの集団に対し、特に安全性が危惧されるというデータも得られていないことから、・・・これらの集団を投与対象として差し支えないと考えた。」と記載されている）。幼児のインフルエンザ脳症の予防効果があるとするデータもない。そして、「国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにすること」「B型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関する情報を集積し、規制当局に報告すること」というのが、承認条件である。

- (4) インフルエンザを約1日早く治すために、異常行動死や突然死のリスクを伴うことは有効性と安全性のバランスを失し医薬品としての有用性を欠いており、本来は承認を取り消すべきである。

少なくとも、タミフルが異常行動、及び突然死を引き起こすことがあり、タミフル服用後は厳重な観察が必要であることについて、緊急安全性情報を発出して警告するとともに、添付文書を改訂し、警告欄において厳重な警告を行うことは必須である。

2 厚生労働省の対応

- (1) しかしながら、貴省は、平成18年11月10日改訂の「新型インフルエンザに関するQ&A」において、「タミフルの安全性に重大な懸念があるとは考えていません」「タミフルは医薬品として高い有用性が認められるものであり、通常のインフルエンザ及び新型インフルエンザ対策の上で、必須の医薬品」と記載し、因果関係を否定する根拠を列挙することに紙面の大半を費やすという姿勢をとってきた。
- (2) 本年2月に中学生転落死事故が相次いだ後の2月28日、貴省は「インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ」（インフルエンザ治療開始後の注意事項について）のお願い」と題する通知を発したが、同通知は、異常行動とタミフルの因果関係を否定する立場から、インフルエンザ脳症による異常行動についての注意を喚起するとい

うあいまいな内容となっている。また、添付文書の改定は行われていない。

(3) これでは、警告として全く不十分という他はない。

3 異常行動等との因果関係は証明されていないという立場であっても警告すべき —FDAの対応との比較等—

(1) 貴省のこのような対応は、仮に、タミフルと異常行動や突然死との因果関係は証明されていないという立場を前提にした場合においても、認められるものではない。

(2) このことは、FDAの対応に照らせば明らかである。

貴省は前記のとおり、「新型インフルエンザに関するQ&A」において、タミフルの安全性に関する懸念を否定する根拠のひとつとしてFDAの報告を掲げている。

しかし、FDAは、タミフルと異常行動の関連の積極的認定は留保しながらも、①神経系の有害事象が多数報告され、②症例を報告した多くの医師が異常行動はタミフルによって生じたと考えており、③通常のインフルエンザによる中枢神経症状とは異なるという点を列挙し、「現時点では、インフルエンザ単独の経過であると断定的に言えるような確実な証拠はないし、また、適切な市販後データがタミフル使用と神経症状との関連を示唆しているといえる」・「米国でも日本のようにタミフルの使用が増加したなら、米国でも有害反応例が増加するかもしれない点が問題であるとわれわれは考える」と指摘しているのである。

そして、FDAは昨年11月13日に警告を発し、警告文中で以下のように指摘している。「タミフルを服用したインフルエンザ患者の自傷行為や譫妄の市販後報告が寄せられている（大半の報告は日本から）、インフルエンザ患者、特にこどもはタミフル服用後のすぐ後に自傷行為や精神錯乱の危険性が高まる可能性があり、異常行動の兆候がないか厳重に監視するべきである。」

また、添付文書の注意事項を変更し、「神経症状 インフルエンザ患者においてタミフル服用後に発現した自傷行為や譫妄について、市販後の報告（多くは日本）がなされています。報告は主に小児患者のもので、タミフルのこれらの事象に対する相対的な寄与は不明です。インフルエンザ患者は、治療期間中は、異常行動の兆候について厳重に観察されなければなりません。」とした。

これに対し、わが国の添付文書は、警告欄ではなく、使用上の注意欄に、「7) 精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、妄想、痲痺等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じ適切な処置を行うこと」と記載されているのみである。

タミフルの有害事象報告は、タミフルの大量消費国である日本が最も多く、FDAが昨年11月に公表した103例の神経症状に関する有害事象のうち、95例が日本からの報告である。

ともに因果関係は証明されていないという立場をとりながら、両国の対応には、明

らかな差がある。

- (3) 求められているのは、死者を一人でも出さないために、安全性を重視して、因果関係が否定できない以上、警告を発するという姿勢である。

厚生労働省の対応はこうした姿勢を欠き、国民の生命・身体の安全を軽視したものであると言ふ他はない。

従って、前記のとおり要望する。

4 平成11年「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症の実態把握調査の報告」に関する質問

- (1) なお、貴省が発した通知「インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ」は、前記のとおり、異常行動等とタミフルの因果関係は否定的であるという立場から、タミフル服用の有無にかかわらず、インフルエンザ脳症による異常行動等について注意喚起をする内容となっている。
- (2) しかし、タミフル服用の有無にかかわらず、インフルエンザによって異常行動等が発現するというのであれば、タミフル大量消費国である日本で突出して異常行動等が多数報告されている理由が説明できない。
- (3) 貴省が根拠として引用したのは、平成11年の「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症の実態把握調査の報告」であるが、この調査の結果、脳症死亡に対する危険因子として当時問題とされたのは、非ステロイド抗炎症剤系解熱剤であり、その規制により、脳症例中の死亡例の割合はタミフル販売以前に比較して激減している。

貴省が敢えて、タミフルとの因果関係を否定的とし、インフルエンザとの関連性を根拠に注意喚起を行うのであれば、その根拠が明確にされなければならない。

とりわけ、中学生の転落死に代表されるようなタミフルに特徴的な異常行動が、当時インフルエンザ脳症による異常行動として報告されていたのかどうか明らかにされる必要がある。

従って、この点について公開質問を行う。

すみやかに回答されたい。

<参考資料>

- 1) 「それでもタミフルを服用しますか」薬害オンブズパーソン会議
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/051121tamiflu.pdf>
- 2) 「タミフルと睡眠中突然死、異常行動事故死等に関する因果関係の考察」浜六郎
- 3) 「FDA は異常行動とタミフルとの関連を実質的に認め警告」浜六郎
The Informed Prescriber 第21巻11号
- 4) 「タミフルは初日昼（初回服用後）に異常言動を起こす（その2）」浜六郎
The Informed Prescriber 第21巻12号
- 5) 「新型インフルエンザに関するQ&A」2006年11月10日厚生労働省
- 6) 「インフルエンザ治療に携わる関係者の皆様へ」2007年2月28日厚生労働省
- 7) 「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症について」平成11年6月25日、
厚生労働省実態把握調査報告
- 8) 「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」厚生労働科学研究費補助金平成17年度分担研究報告書（主任研究者 横田俊平）
- 9) タミフル添付文書（日本）
- 10) Tamiflu Package Insert 11-2006
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254B_09_05-PI-clean-110906.pdf
- 11) Tamiflu Patient Product Information 11-2006
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254B_09_06-PPI-final-110906.pdf
- 12) Tamiflu AE Review 2006
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b1-index.htm>



2007年3月26日

厚生労働大臣 柳澤伯夫 殿

タミフル(リン酸オセルタミビル)の 承認取り消しと回収を求める要望書

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

代表 浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-2 402

TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

URL: <http://www.npojip.org> e-mail gec00724@niftv.com

要望事項

1. リン酸オセルタミビル (タミフル) と異常死 (突然死および異常行動事故死など)、および重大な異常行動事故等との因果関係を認めること
2. リン酸オセルタミビル (タミフルカプセルおよびドライシロップ) の承認を取り消し、市場から回収すること
3. 医薬品医療機器総合機構に副作用被害救済の申請のあった人全員につき、認めること
4. リン酸オセルタミビル (タミフル) 服用後死亡、あるいは重症事故、入院、後遺症としての傷害を残し、厚生労働省に報告された人全員に連絡をとり、被害の補償をすること
5. インフルエンザは死亡に至る重い疾患であるとの見解を撤回し、軽症の感染症であることを国民に周知し、いたずらに不要な治療に走らないよう注意を喚起すること

要望の理由

1. 国が、異常行動後事故死や突然死とタミフルとの因果関係を否定的としていた考えを白紙撤回し見直しを決めたことは、因果関係を実質的に認めたことを意味する

私たちNPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) では、2年前からリン酸オセルタミビル (タミフル) による突然死、異常行動事故死について警告し、乳幼児への使用中止を[1, 2]はじめ、因果関係を認めて警告すること[3, 4]、全年齢への使用中止[5, 6]を要望してきました。

厚生労働省は、死亡例が続出したにもかかわらず、タミフルと異常死との因果関係を[否定的]との表現によって否定し続け、3月19日薬害タミフル脳症被害者の会や当センターの要望書[5]提出の際にも同じ態度をとってこられました。

ところが3月21日には、因果関係を否定的としたまま、10歳代には原則禁止とする措置をとられました。これは普通の思考からはとうてい理解不能な措置です。原則禁止とするからには、因果関係を疑い重大な懸念があるからに違いないからです。その結果、22日には記者会見で返答に窮し、異常行動について因果関係を白紙にもどし見直すことを言わざるを得なくなりました。

さらに23日には、突然死についても因果関係を見直すこと、中外製薬から多額の資金提供を受けていた2教授を、因果関係検討の疫学研究班から外すかどうかについても事務局と大臣とで考えが食い違うという失態を演じ、まさしく、朝令暮改ともいべき態度の変更をされました。

これまで「否定的」と言う言葉で、因果関係を完全否定し続けてこられ、21日にもその考えを変えずに10歳代に原則禁止との措置をとられました。10歳代に「原則禁忌」とすることが、因果関係を完全否定した状態でもできるかどうか自体、理解不能ではありますが、そのような措置をとることができるならば、因果関係を見直しするという段階では、該当年齢層全体で、「原則禁忌」以上の措置がとられなければなりません。

そして、22日の記者会見での集中質問で、「否定的」というのは完全否定ではなく、「否定できない」という意味であるとの趣旨を述べられ、従来の考えとは異なる解釈に変更されました。この変更によると、タミフル服用後の突然死や異常行動からの事故死は「因果関係が否定できない有害事象」ですから、定義上、「副作用 (adverse reaction: 害反応)」に分類されるべきものです。

否定的であるとして、ほとんど完全否定扱いをしてきた多数の突然死例や、異常行動後の事故死の例はすべて、定義上「副作用」に分類されることが、特別の再検討を待たずとも自動的に判断できます。あとは、いかに因果関係が濃厚であるかの再検討が残されているだけです。

「否定的」は完全否定ではなく、「否定できない」の意味であり「副作用」の扱いとなるならば、因果関係の見直しが言われたのですから、その因果関係は、単に「否定できない」ではなく、さらに濃厚となる可能性があることを表明されたことを意味しています。

因果関係が「否定的」の段階で「10歳代には原則禁止」の措置をとられ、その後、因果関係が濃厚となる可能性があることを表明されたのですから、「原則禁止」よりも強い措置がとられてしかるべきでしょう。

23日には、突然死についても因果関係を見直すことを厚生労働大臣は表明されました。因果関係が「否定的」でも10歳代への原則禁止措置をとったのですから、「否定的」との態度を撤回し見直すことにした段階では、当然、突然死が多発する年齢(10歳未満と20歳以上)にも、少なくとも「原則禁止」の措置をとられるのが筋でしょう。

すなわち、否定的でも禁止の措置をとることができたことから判断して、異常行動や突然死についての因果関係を見直すということは、タミフルとの因果関係を実質的に認めたことを意味します。

2. 10歳代のみ原則禁止、他の年齢への使用制限なしでは被害を防ぐことはできない

異常行動事故8人に対して、突然死は確認できているだけで38人です[4]。これとて氷山の一角ですから、膨大な被害者がいる可能性があります。

突然死は5歳以下が14人、9歳が1人と、乳幼児に多発していますが、成人にも多発しています(合計23人)。したがって、全年齢に禁止の措置をとらないかぎり、犠牲者の減少はわずかにすぎず、インフルエンザそのものによる被害よりもはるかに多くの犠牲者が発生することになります。

3. 最も危険なハイリスクに使用可能

3月21日の措置ではハイリスク者には使用可能とされていますが、タミフルの使用はハイリスク者ほど危険です。当センターの厚生労働大臣あて要望書(2007.3.19)[5]でも述べたように、肝障害があればタミフル未変化体が増加し、脳中への移行が高まります、心不全や呼吸器疾患がある人に呼吸抑制が生じ低酸

素血症が生ずれば症状が急速に悪化します。肺炎も起きやすくなります。実際、慢性喘息患児では回復が遅れる子が多発しました。高齢者や神経疾患がある人は、呼吸抑制を起こしやすくなり、突然死の危険が高まります。突然死は5歳以下と20歳以上に報告が圧倒的に多いのですが、唯一の例外である9歳児は脳性麻痺児、すなわちハイリスク者でした。薬剤で十分コントロールされている統合失調症が悪化した例がありますし、糖尿病も悪化しますし、睡眠時無呼吸症候群の傾向のある人は、タミフルで無呼吸が起きやすくなり、突然死の危険性が高まります。腎障害でもタミフルの排泄が障害され、心不全や腎不全など副作用が出やすくなります。以上のように、合併症を持っている大部分の人にとって、タミフルを服用する利点より害はるかに大きいのです。

3. 原則禁止では抜け道がある一承認取消し・回収でないかぎり不適切な使用はなくなる

3月21日の措置では、10歳代につて、ハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること、とされています。しかし、この例外を設けることで抜け道を作ることになります。メーカーが1歳未満には使わないでほしいといい、米国ではその旨医師に伝えて使用しないにもかかわらず、日本では小児科医学会が使わせてほしいとわざわざ要望し、厚生労働省は患者(家族)の同意の下に使ってよいという措置をとった結果、1歳未満にも広く使われるようになっていきます[1, 2]。しかも、多くの親が1歳未満には使わないでほしいとメーカー自身が言っていることなど知らされないままに、つまり何らまっとうなインフォームド・コンセントのないままに使われてきているのが、日本の小児医療の実態でしょう。これと同様の抜け道になりうる措置だからです。実際、患者と医師が合意すれば処法が可能であると解釈され処方を実際行われています。

4. インフルエンザは自然に治まる軽い感染症だが、重い病気に仕立て上げられている

インフルエンザが自然治癒する疾患であり、通常は感染しても軽度の臨床症状ですむためにタミフルは不要であることが日本を除く世界の常識です。そのことは、現在のタミフルの添付文書にも、警告欄に「本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。」と記載されていることでも明らかです。メーカーのパンフレットの解説においては、次のようにさらに明瞭に記載されています。すなわち、

「一般にインフルエンザウイルス感染症は自然治癒する疾患であり、患者によってはインフルエンザウイルスに感染しても軽度の臨床症状ですみ、抗ウイルス薬の投与が必要でない場合が考えられる。また、本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外のウイルス感染症や細菌感染症に対して効果を示さない。患者の状態に応じ、本剤の必要性を十分検討の上で使用すること」

しかも、服用しても、症状が治まるのが最大1日早まる程度です[6]。非ステロイド抗炎症剤を解熱剤として使用するとその効果も無くなる程度の弱い効果でしかありません[6]。脳症を予防したとの証拠は全くありません。死亡するような重症脳症はタミフル導入前に解熱剤使用規制とともに激減しました[4: 図]。ですから、インフルエンザ脳症というよりも「解熱剤脳症」でした。インフルエンザそのものによる脳症はほとんどなかったのです。

5. 日本では不要な、異常言動を起こしうる薬剤が多用されている

日本ではインフルエンザやかぜに、医師は不要な薬剤を使い過ぎています。下記のような処方が小児にもされています。

- 1) 抗ヒスタミン剤—鼻水止めとして
 - 2) 咳止めとして
 - a. コデイン（麻薬系）やメジコンなど中枢抑制剤系、
 - b. エフェドリン系（これは覚醒剤類似物質）、
 - c. テオフィリン（カフェインの仲間興奮作用がある）、
 - 3) 吐き気止め—プリンペランなど（抗精神病剤系）
 - 4) 解熱剤
 - a. 非ステロイド抗炎症剤
 - b. アセトアミノフェン（頭痛時には必要）
 - 5) 去痰剤（ムコダインなど）
 - 6) 抗生物質、抗菌剤
- そのうえ、成人には、
- 7) 解熱剤としての非ステロイド抗炎症剤の胃潰瘍予防にとH2ブロッカー
 - 8) 不眠を訴える人には睡眠剤、不安を訴える人には抗不安剤、鎮静剤、
 - 9) 不安・パニック発作にと、パキシルなど抗うつ剤が安易に処方されています。

1)～2)のabc、3)はいずれも、せん妄やけいれんを誘発しうる薬剤です。成人に処方される7)～9)はすべてせん妄、異常行動を生じます。抗生物質も例外ではありません。

4)のうち、特にa. 非ステロイド抗炎症剤は、解熱後もう一度発熱する際により高熱となり、せん妄を起こしやすく、脳症—多臓器不全（これが、いやゆる「インフルエンザ脳症」とよばれている）を誘発します。

4) bのアセトアミノフェンは非ステロイド抗炎症剤ほどではありませんが、解熱後、再度発熱時にせん妄を起こしえます（ただし、頭痛で不眠の場合などには必要）。

5)のうち、ムコダインは、抗ヒスタミン剤とあわせて、6歳以下では低血糖からけいれんも起こすことがあります[8]。

6)の抗生物質の中にも低血糖を起こすものがあります（フロモックス、メイアクト、トミロン、キノロン剤など）[9]。

キノロン剤は単独でも、また非ステロイド抗炎症剤との併用でさらにけいれんを起こしやすい薬剤です。7～9の成人用薬剤でも異常行動、せん妄は頻度が高いのです。

さらに、タミフルによる異常行動は、ほとんど服用初日（1日目）だけに集中しています[10-12]が、1、2abc、3、4abなどの薬剤は、1日目だけでなく、服用期間中はずっと、異常行動やせん妄を起こす危険性が続きます。

こうした薬剤なしで（頭痛時のアセトアミノフェンは除く）、インフルエンザは治ります。無駄な薬は使わないよう、医師・薬剤師をはじめ、国民に広く周知徹底すべきです。

6. 予防にも無効

タミフルはインフルエンザの予防にも無効です。ウイルスが検出され難くなるだけで、症状は全く抑えていなかったのです[13]。

また、耐性ウイルスが出現しています。しかも、感染当初から、すでにタミフル耐性ウイルスが発見されるようになって来ました。新型インフルエンザウイルスはまだ出現していませんが、タミフル耐性ウイルスが、蔓延する可能性のほうが現実味を帯びてきました。したがって、現在政府が進めているタミフルの備蓄は税金の無駄遣い以外の何者でもありません。

7. 判明しているのは氷山の一角

一般に、実際の副作用事例の10%程度しか報告されていない場合が多いのです。突然死にしても、厚生労働省が報告した32人のほかに、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）は独自に入手した情報を元に6人の突然死例が判明しています。異常行動の報告は、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）が学会報告し、報道されてから、急増しました（3年間で数件であったものが、当センターの学会発表後の1月～3月で35件）。国に未報告の突然死例は、この10倍以上が埋もれている可能性が高いと考えるべきです。

8. 副作用被害救済に申請した遺族も却下されたまま、申請者もごくわずか

また、死亡者の遺族で、副作用として申請した人はほんのわずかです。その補償も却下されたままです。タミフルにより死亡していることが厚生労働省に把握されながら、わが子の死因、家族の死因すらわからず、補償を受ける道も開かれていない遺族が大部分です。これら遺族に、タミフルが原因であった可能性が高いことを通知する必要があります。

9. 承認取り消し・回収しないかぎり、被害者は出る

抜け道をつくり、使用できる道がひらかれているかぎり、医療現場では使用されます。そのために被害に遭われた場合には、自己責任とされ、厚生労働省や企業には責任が及ばないことになり、被害の補償も受けられなくなる懸念があります。

したがって、痛ましい被害をこれ以上出さないためには、承認取り消し・回収しか手段はないと考えます。

10. 代替薬も危険・無効、その他对症療法薬剤も危険が大きいので自粛を

タミフルがだめなら、リレンザ、アマンタジンへのシフトの恐れが多分にありますが、アマンタジンは大量使用されるとさらに危険であり、耐性ウイルスのためそもそも無効になってきています。リレンザもアナフィラキシーによる死亡の危険もあり、自然に治癒する病気の治療には効果と害のバランスは害が上回る可能性があります。

なお、私たち NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）が所属する国際医薬品情報誌協会（ISDB）では、本年2月2日、別紙[14]のように、タミフルは害が益よりも大きいということを考慮し、市民の皆さんに対して、通常のインフルエンザにはタミフルを使用しないよう、また、新型インフルエンザのパンデミックに際して役立つという確実な証拠はないので、WHO に対して、タミフルの備蓄を中止するように求めています。

また、本年3月19日付け、2月21日付の下記要望事項についても、一部を除き、未だに実現しておりません、早急に実現されるよう、再度要望いたします。

3月19日の要望事項

1. 突然死および異常行動事故死など異常死の原因となっているリン酸オセルタミビル（タミフル）の一般臨床使用を中止すること
2. 関連企業（ロッシュ社および中外製薬）から多額の資金提供を受けている横田俊平横浜市立大学医学部教授が主任研究者を務めた厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」の結論をタミフルの危険性評価の判定に用いないこと。
3. 関連企業と利益相反のない研究者を別に組織し、利用可能なデータを用いて再評価を行うこと。
4. 厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」の主任研究者横田俊平横浜市立大学医学部教授、ならびに分担研究者森島恒雄岡山大学大学院教授の辞任を求めること。
5. 上記2名以外の研究者についても関連企業との経済的関係を早急に調査し、結果を公表し、利益供与を受けていることが判明した場合には、当該班員の辞任を求めること。
6. 本件のような事態の再発防止をはかるため、すべての厚生労働科学研究に係わる医師・研究社と製薬企業との経済的関係を公表し、罰則を含む厳格な規制を定めること

2月21日付の要望事項

1. 異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認めること
2. タミフル使用後の異常行動や異常行動による事故死例はタミフルによる可能性が強いことを、緊急情報として医療関係者ならびに国民に、確実に警告すること
3. タミフルの添付文書を早急に改め、以下を記載すること。
 - a) 「タミフル使用後の異常行動や異常行動による事故死例はタミフルによる可能性が強い」ことを「警告」欄に記載する。
 - b) 「タミフル使用後、呼吸抑制を起し、睡眠中突然死する危険性がある」ことを「警告」欄に記載する。
4. タミフルと異常言動との関連が認められなかったとの趣旨の報告書は、一旦取り下げ、再検討し、タミフルと異常言動には強い関連が認められたとの結論に変更すること。
5. 2006年7月に医薬品医療機器総合機構が不支給等の決定を行ったタミフル服用後の死亡例に関して、その因果関係を認め、不支給決定を速やかに撤回すること
6. 現在申請されている医薬品副作用被害救済に申請されているタミフル服用後の死亡例など副作用被害例に関して、その因果関係を認め、速やかに支給の決定をすること

以上

参考文献

1. NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)、乳幼児にはタミフルは禁止に (2005. 2)
<http://www.npojip.org/contents/book/mag012.html>
2. オセルタミビル(タミフル)初回服用後、睡眠中に突然死、乳幼児には禁忌と考えるべき、T I P
「正しい治療と薬の情報」(2005)20(2) : 21-25 http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf、
3. 「薬のチェック」速報No76:2007. 2. 21 厚生労働大臣あて要望書 <http://www.npojip.org/sokuho/070223.html>
4. 「薬のチェック」速報No77 : 2007. 3. 2、「薬のチェック」の緊急警告！事故死・突然死の原因はタミフル！ <http://www.npojip.org/sokuho/070302.html>
5. 「薬のチェック」速報No78 : 厚生労働大臣への要望書 <http://www.npojip.org/sokuho/070320.html>
6. NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)、タミフルは10歳代だけでなく全年齢禁止に
<http://www.npojip.org/sokuho/070321.html>
7. 浜六郎、インフルエンザNSAIDs 解熱剤-オセルタミビル、T I P「正しい治療と薬の情報」(2003) 18(11) :
129-133、http://www.tip.gr.jp/pdf/2003/2003_11.pdf
8. 浜六郎、薬剤関連脳症と薬剤性低血糖症 T I P「正しい治療と薬の情報」(2001) 16(11) : 112
http://www.tip.gr.jp/pdf/2001/2001_11.pdf
9. フロモックス錠使用上の注意改訂 <http://www.shionogi.co.jp/med/tyui/img/pdf/FMXAG2F1.pdf>
10. TIP 誌 2006. 11 月号 : FDA 報告について <http://www.npojip.org/sokuho/tip0611-fda.pdf>
11. TIP 誌 2006. 11 月、12 月号 : タミフルは初日昼 (初回服用後) に異常言動を起こす
<http://www.npojip.org/sokuho/tip0611-12.pdf>
12. 薬のチェックは命のチェック No25、p68-74、2007 タミフル脳症は薬害だ
<http://www.npojip.org/sokuho/kusuri-no25.pdf>
13. 浜六郎、オセルタミビル(タミフル)はインフルエンザ予防に無効、T I P「正しい治療と薬の情報」(2005)
20(2) : 18-20、http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf
14. I S D B 声明 2007. 2. 2 「どちらが怖い、インフルエンザとタミフル」 「薬のチェック」速報No75 : 2007. 2. 5
<http://www.npojip.org/sokuho/070205.html>

(2007.2.5号)

『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No75

薬のチェックが加盟している国際医薬品情報誌協会(ISDB)は、2月2日、一般市民向けにはインフルエンザに対してタミフル(オセルタミビル)の使用を控えること、WHOに対して新型インフルエンザ対策としての備蓄を中止するように要請する声明を発表した。これは、「薬のチェック」やFDAからの情報から、タミフルでは利益よりも害の面が急速に増大してきていることをうけ、ISDBとして声明を出すことにしたものである。

国際医薬品情報誌協会 (ISDB) 声明

どちらが危険？ インフルエンザとタミフル？

連絡先：浜六郎 (gec00724@nifty.com)

日本をはじめ多くの国で、普通のインフルエンザに対してオセルタミビル(タミフル)の使用が推進されています。先進諸国のうちのかかなりの国の政府やWHOまで、新型インフルエンザのパンデミックの対策としてタミフルを備蓄しています。

タミフルを通常のインフルエンザの治療や予防に使用する場合と、仮定として考えられているインフルエンザ・パンデミック(世界的大流行)の間の治療や合併症予防について知られていることに関して混乱が見られます。

通常のインフルエンザは自然に治まる軽い感染症であり、普段は健康な人も、もともと病気を持っている人にも、インフルエンザに伴う重篤な合併症の頻度や重症度を低下するという証拠は何もありません。タミフルはせいぜい1日、症状が治まるのが早くなるだけです。これは治療効果としてあまり価値はありません。

タミフルが通常のインフルエンザの流行時に家族の感染を防止するという証拠も何もありません。

これまでのところ、鳥インフルエンザは、ヒトに世界的な流行を起こしてはいません。新型インフルエンザのパンデミックに際して有効であるという証拠は何もありません。

タミフルは吐き気や嘔吐をよく起こします。異常行動からの事故死や呼吸抑制から突然死するといった重篤な副作用を起こします。使用量の多い日本からの報告が主ですが、タミフルによる精神・神経系の副作用が確実に報告されていることを受け、米国のFDAは精神・神経系の副作用の害について警告しました(www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#tamiflu)。

そこで、ISDBは、タミフルは害が益よりも大きいということを考慮し、市民の皆さんに対して、通常のインフルエンザにはタミフルを使用しないように呼びかけます。タミフルは通常のインフルエンザにお金を出して使うという価値はありません。

ISDBは、新型インフルエンザのパンデミックに際して役立つという確実な証拠はないので、WHOに対して、タミフルの備蓄を中止するように求めます。WHOによるタミフルの備蓄は、タミフル(オセルタミビル)の過剰使用につながるものと考えます

("An iatrogenic pandemic of panic" BMJ 2006; 332; 786-788)。

2007年2月2日

ISDB(国際医薬品情報誌協会)

規制区分：指定医薬品
処方せん医薬品⁽¹⁾
貯法：室温保存
使用期限：5年
(外箱に表示の使用
期限内に使用するこ
と)

抗インフルエンザウイルス剤

タミフルカプセル75

TAMIFLU

リン酸オセルタミビルカプセル

承認番号	21200AMY00238
薬価収載	2001年2月(治療) (健保等一部限定適用)
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7月



【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照)。
2. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
- また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
- なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 治療に用いる場合には、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
- 予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
 - 高齢者(65歳以上)
 - 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
 - 代謝性疾患患者(糖尿病等)
 - 腎機能障害患者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)
- 1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性及び有効性は確立していない(「小児等への投与」の項参照)。
- 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。
- 本剤は細菌感染症には効果がない(「重要な基本的注意」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

【用法・用量】

- 治療に用いる場合
通常、成人及び体重37.5kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間経口投与する。
- 予防に用いる場合
通常、成人及び13歳以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mgを1日1回、7～10日間経口投与する。

＜参考＞

	治療	予防
対象	成人及び体重37.5kg以上の小児	成人及び13歳以上の小児
投与方法	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
投与期間	5日間経口投与	7～10日間経口投与

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること(症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
- 予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
 - インフルエンザウイルス感染症患者に接触後2日以内に投与を開始すること(接触後48時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
 - インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。

【組成・性状】

販売名		タミフルカプセル75
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	リン酸オセルタミビル98.5mg (オセルタミビルとして75mg)
	添加物	内容物：部分アルファー化デンプン、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル：ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色	キャップ	淡黄色
	ボディ	明るい灰色
剤形	硬カプセル(2号)	
外形		
長径	約17.8mm	
平均重量	約230mg	

【効能・効果】

OA型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

3. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与法を目安とすること（外国人における成績による）。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

クレアチンクリアランス (mL/分)	投与法	
	治療	予防
Ccr>30	1回 75 mg 1日2回	1回 75 mg 1日1回
10<Ccr≤30	1回 75 mg 1日1回	1回 75 mg 隔日
Ccr≤10	推奨用量は確立していない	

Ccr: クレアチンクリアランス

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

高度の腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチンクリアランス値に応じた＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること（〔薬物動態〕の項参照）。

(2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。

3. 副作用

カプセル剤の承認時までの調査 309 例において、副作用は、85 例（27.5%）に認められた。主な副作用は、腹痛 21 件（6.8%）、下痢 17 件（5.5%）、嘔気 12 件（3.9%）等であった。（承認時）
ドライシロップ剤（1～12 歳の小児）の承認時までの調査 70 例において、副作用は 35 例（50.0%）に認められた。主な副作用は、嘔吐 17 件（24.3%）、下痢 14 件（20.0%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肺炎（頻度不明）：肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因（薬剤性、感染性等）を鑑別し、適切な処置を行うこと。

3) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 白血球減少、血小板減少（頻度不明）：白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

* * 7) 精神・神経症状（頻度不明）：精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

8) 出血性大腸炎（頻度不明）：出血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

カプセル剤

	頻度不明 ^{注2)}	0.5%以上
皮膚	発疹、蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血	
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	腹痛（6.8%）、下痢（5.5%）、嘔気（3.9%）、嘔吐、腹部膨満、便異常、口内不快感、食欲不振
精神神経系	興奮、振戦、しびれ、嗜眠	頭痛、傾眠、不眠症、めまい
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常（ST上昇）、動悸	
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇
腎臓	血尿	蛋白尿陽性
血液		好酸球増加
呼吸器	気管支炎、咳嗽	
眼	眼の異常（視野障害、霧視、複視、眼痛等）	
その他	疲労、発熱、低体温、浮腫	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛

ドライシロップ剤

	頻度不明 ^{注2)}	5%以上	5%未満
皮膚	蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血		
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐（24.3%）、下痢（20.0%）	軟便、腹痛、嘔気
精神神経系	嗜眠		
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常（ST上昇）、動悸		
肝臓		ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇
眼	眼の異常（視野障害、霧視、複視、眼痛等）、結膜炎		
その他	耳の障害（灼熱感、耳痛等）、発熱、低体温、浮腫		鼻出血

注2) 国内外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

* 4. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、

一般に高齢者では、生理機能(腎機能、肝機能等)の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照)。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

- (1) 1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性は確立していない(「その他の注意」の項参照)。
- (2) 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重 8.1 kg 未満の幼小児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第Ⅰ相臨床試験において、1回 200 mg 以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい(浮動性眩暈)が報告されている。

8. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

- (1) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝障害は認められていない。
- (2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。
- (3) 国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第Ⅲ相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。
- (4) 国外で実施されたカプセル剤による高齢者(65歳以上)を対象とした第Ⅲ相治療試験において、本剤の投与によりインフルエンザ罹病期間をプラセボと比較して、約50時間(23%)短縮した。
- (5) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。
- (6) 国内外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、6週間を超えて投与した経験はない。
- (7) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、7日齢ラットでは1000 mg/kgで3/14例、700 mg/kgで2/14例の死亡例があったが、14日齢のラットではいずれの用量においても死亡例はみられなかった。
- (8) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、7日齢、14日齢、24日齢、42日齢ラットに1000 mg/kg投与し、7日齢で7/56例、14日齢で1/28例の死亡例がみられたが、24日齢、42日齢のラットではいずれも死亡例はみられなかった。オセルタミビルの脳での暴露量は、42日齢のラットと比較して7日齢では1500倍、14日齢では650倍と高かったが、24日齢では2倍程度であった。

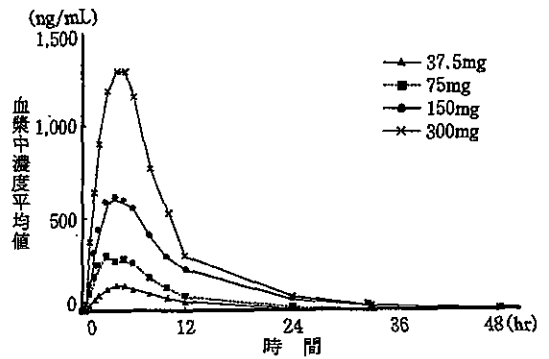
【薬物動態】

1. 血中濃度

*＜日本人健康成人における成績＞¹⁾

健康成人男子28例にオセルタミビルとして37.5、75、150及び300 mgを単回経口投与(絶食時)したときの本剤の活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC_{0-∞}及びC_{max}は用量比例的に増加することが示された。

日本人健康成人男子における活性体の血漿中濃度



活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
37.5	1,652 ± 203	150 ± 35	4.3 ± 0.8	7.0 ± 2.4
75	3,152 ± 702	360 ± 85	4.1 ± 1.2	6.4 ± 3.7
150	7,235 ± 515	662 ± 165	4.3 ± 1.1	6.6 ± 1.5
300	12,918 ± 1,564	1,377 ± 153	4.3 ± 1.0	5.1 ± 0.4

mean ± SD

*＜日本人高齢者(80歳以上)における成績＞

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75 mgを単回経口投与(絶食時)したときの本剤の活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人高齢者(80歳以上)の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063 ± 604	439 ± 29	5.0 ± 0.0	7.0 ± 0.6

mean ± SD

<日本人と外国人における比較成績>²⁾

日本人及び白人各14例の健康成人男子を対象とし、オセルタミビルとして75 mg 1日2回及び150 mg 1日2回を7日間反復投与(食後投与)したときの活性体の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度トラフ値は以下のとおりであった。日本人及び白人のいずれの用量においても投与開始7日目のAUC₀₋₁₂及びC_{max}は同様であり、人種間における差は認められなかった。また、トラフ濃度の推移から活性体は投与開始後3日以内に定常状態に到達し、蓄積性は認められなかった。

投与開始7日目における活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75 (日本人)	2,276 ± 527	297 ± 90.9	4.3 ± 1.4	8.8 ± 3.6
75 (白人)	2,270 ± 387	244 ± 29.2	4.6 ± 0.9	9.7 ± 1.2
150 (日本人)	4,891 ± 963	599 ± 96.6	4.4 ± 0.9	7.9 ± 1.8
150 (白人)	4,904 ± 477	598 ± 70.0	4.5 ± 0.8	9.0 ± 3.7

mean ± SD

活性体の血漿中濃度トラフ値

投与日	血漿中活性体濃度 (ng/mL)			
	75 mg 日本人	75 mg 白人	150 mg 日本人	150 mg 白人
3	162 ± 44.5	158 ± 39.4	301 ± 116	289 ± 87.8
5	163 ± 50.9	153 ± 49.5	325 ± 107	360 ± 73.8
6	168 ± 58.6	185 ± 30.1	344 ± 85.5	324 ± 82.5
7	163 ± 27.2	144 ± 35.7	326 ± 84.7	287 ± 56.7

mean ± SD

2. 腎機能障害者における薬物動態³⁾

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス (Ccr) 値により規定された腎機能障害者を含む 20 例を対象とし、オセルタミビルとして 100 mg 1 日 2 回を 6 日間反復投与^{*}した時の活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始 6 日目における活性体の薬物動態パラメータ

Ccr 値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{ro-12} (L/hr)
Ccr ≤ 30	43,086 ± 18,068	4,052 ± 1,519	1.54 ± 0.55
30 < Ccr ≤ 60	15,010 ± 4,158	1,514 ± 392	4.19 ± 0.67
60 < Ccr ≤ 90	9,931 ± 1,636	1,058 ± 183	7.25 ± 1.15
Ccr > 90	4,187 ± 630	494 ± 80	17.50 ± 2.78

mean ± SD

3. 薬物相互作用⁴⁾

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約 2 倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない。

なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物 (抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs等) 及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤 (抗不整脈薬等) の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

4. 蛋白結合率⁵⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において 50 % 以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で 3 % 以下の弱いものであった。(in vitro 試験)

5. 代謝・排泄⁶⁻⁸⁾

<外国人における成績>^{6,7)}

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤 (オセルタミビルとして 37.5 ~ 300 mg) 単回経口投与^{*}したとき、未変化体及び活性体あわせて投与 48 時間後までに 70 ~ 80 % が尿中に排泄された。

また、オセルタミビルはヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験により、P450 による代謝は認められず、P450 を介した薬物相互作用の検討により各種 P450 基質の代謝に対してもほとんど影響を与えなかった。

※治療投与：成人及び体重 37.5 kg 以上の小児に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間投与である。

予防投与：成人及び 13 歳以上の小児に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 1 回、7 ~ 10 日間投与である。

(参考) 動物実験の結果⁸⁾

1. 分布

雌雄ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 20 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の 1 つと考えられている肺では血漿の約 2 倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約 1/2 であった。放射能は投与 48 時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行

授乳ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 10 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与 1 時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

【臨床成績】

1. 治療試験成績^{9,10)}

<日本人における成績>⁹⁾

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (JV15823) の 5 日間投与におけるインフルエンザ罹病期間 (全ての症状が改善するまでの時間) に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ感染症患者を対象とした二重盲検比較試験において、リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮の他、重症度の低下、ウイルス力価の減少、体温の回復期間の短縮が認められた。

インフルエンザ罹病期間 (時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間中央値 (95 % 信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5 日間	122 例	70.0 時間 ^{#2)} (53.8-85.9)
プラセボ	5 日間	130 例	93.3 時間 (73.2-106.2)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；

オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。

#2) p=0.0216 (プラセボとの比較)

2 % 以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した 主な有害事象 (2 % 以上)

有害事象	プラセボ n=159	リン酸オセルタミビル n=154
腹痛 ^{#1)}	19 (11.9%)	17 (11.0%)
下痢	24 (15.1%)	13 (8.4%)
嘔吐	7 (4.4%)	9 (5.8%)
嘔気 ^{#2)}	9 (5.7%)	8 (5.2%)
ALT (GPT) 増加	6 (3.8%)	5 (3.2%)
口内炎	1 (0.6%)	4 (2.6%)
γ-GTP 増加	5 (3.1%)	4 (2.6%)
Al-P 増加	3 (1.9%)	4 (2.6%)
アルブミン尿陽性	2 (1.3%)	4 (2.6%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；

発現件数 (%)

オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回

#1) 腹痛は上腹部痛を含む。

#2) 嘔気は悪心を含む。

<外国人における成績>¹⁰⁾

欧米と南半球で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験の 5 日間投与におけるインフルエンザ罹病期間 (全ての症状が改善するまでの時間) に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間 (時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間中央値 (95 % 信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5 日間	301 例	78.2 時間 ^{#2)} (72.0-88.0)
プラセボ	5 日間	309 例	112.5 時間 (101.5-119.9)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；

オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。

#2) p<0.0001 (プラセボとの比較)

リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、ウイルス放出期間の短縮、体温の回復期間の短縮が認められた。

国外治療試験で発現した
主な有害事象 (1%以上)

有害事象	プラセボ n=716	リン酸オセルタミビル n=724
嘔気	48 (6.7%)	97 (13.4%)
嘔吐	21 (2.9%)	68 (9.4%)
下痢	70 (9.8%)	48 (6.6%)
めまい ^{#1)}	29 (4.1%)	22 (3.0%)
気管支炎	15 (2.1%)	17 (2.3%)
腹痛	16 (2.2%)	16 (2.2%)
頭痛	14 (2.0%)	13 (1.8%)
咳嗽	12 (1.7%)	9 (1.2%)
不眠症	6 (0.8%)	8 (1.1%)
疲労	7 (1.0%)	7 (1.0%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日2回
#1) 浮動性及び回転性眩暈

2. 予防試験成績¹¹⁻¹⁵⁾

<日本人における成績>¹¹⁾

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (JV15824) の42日間投与*におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例 (プラセボ；19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤；18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例) を対象とした。国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例 (発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	p=0.0032 (95%信頼区間： 2.4%-12.0%)
対象例数	153	155	
感染症発症例(率) ^{#1)}	13 (8.5%)	2 (1.3%)	

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

2%以上の発症率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発症率を予測することは出来ない。

国内予防試験で発現した
主な有害事象 (2%以上)

有害事象	プラセボ n=153	リン酸オセルタミビル n=155
腹痛 ^{#1)}	18 (11.8%)	18 (11.6%)
下痢	21 (13.7%)	13 (8.4%)
頭痛	9 (5.9%)	11 (7.1%)
嘔気 ^{#2)}	6 (3.9%)	9 (5.8%)
嘔吐	4 (2.6%)	7 (4.5%)
腹部膨満	3 (2.0%)	6 (3.9%)
鼻漏	3 (2.0%)	6 (3.9%)
悪寒	- (-)	4 (2.6%)
白血球増加	3 (2.0%)	4 (2.6%)
蛋白尿陽性	2 (1.3%)	4 (2.6%)
血中ブドウ糖増加	1 (<1%)	4 (2.6%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 腹痛は上腹部痛を含む。
#2) 嘔気は悪心を含む。

<外国人における成績>¹²⁻¹⁵⁾

米国において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (WV15673/697) の42日間投与*におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。

米国二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった。

インフルエンザ感染症発症例 (発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	p=0.0006 (95%信頼区間： 1.6%-5.7%)
対象例数	519	520	
感染症発症例(率) ^{#1)}	25 (4.8%)	6 (1.2%)	

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 発熱及び呼吸器系、全身系症状が各1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

また、国外での高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (WV15825、42日間投与*)、インフルエンザ感染症患者接触後のプラセボ対照二重盲検比較試験 (WV15799、7日間投与*) 及びインフルエンザ感染症患者接触後の予防群と非予防群のオープン比較試験 (WV16193、10日間投与*) において、インフルエンザ感染症発症率は非予防群4.4%、12.0%、11.3%、リン酸オセルタミビル投与群0.4%、1.0%、1.8%であった。なお、高齢者を対象とした試験 (WV15825) の、ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染症発症率は、プラセボ投与群5.0%、リン酸オセルタミビル投与群0.5%であった。

国外で実施された発症抑制効果を検討した第Ⅲ相臨床試験の患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697 n=1039	WV15825 n=548
対象	健康成人 (18歳以上)	高齢者 (65歳以上) ^{#1)}
薬剤	プラセボ n=519	リン酸オセルタミビル n=520
年齢(歳) (平均)	18-64 (35.0)	18-65 (34.4)
		64-96 (81.8)
		65-96 (80.5)

#1) 約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約14%の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955	WV16193 n=808
対象	13歳以上	1歳以上
薬剤	プラセボ n=461	リン酸オセルタミビル n=494
		非予防群 n=392
		予防群 n=416
年齢(歳) (平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)
		1-83 (26.2)
		1-80 (27.7)

プラセボを対照とした国外での二重盲検比較試験の42日間投与*において、2%以上の発症率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。有害事象はプラセボ投与群で973例中673例 (69.2%) に、本剤投与群で986例中717例 (72.7%) に発現した。

ワクチン非接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は629例中458例 (72.8%)、本剤投与群の有害事象は635例中487例 (76.7%) に発現し、ワクチン接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は344例中215例 (62.5%)、本剤投与群の有害事象は351例中230例 (65.5%) に発現した。

なお、本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発症率を予測することは出来ない。

国外予防試験で発現した
主な有害事象（2%以上）

有害事象	プラセボ n=973	リン酸オセルタミビル n=986
頭痛	243 (25.0%)	286 (29.0%)
疲労	104 (10.7%)	116 (11.8%)
鼻閉	112 (11.5%)	105 (10.6%)
嘔気	50 (5.1%)	92 (9.3%)
咽喉痛	85 (8.7%)	81 (8.2%)
咳嗽	86 (8.8%)	81 (8.2%)
鼻咽頭炎	67 (6.9%)	63 (6.4%)
上気道感染	51 (5.2%)	57 (5.8%)
疼痛	43 (4.4%)	52 (5.3%)
下痢	38 (3.9%)	49 (5.0%)
月経困難症	47 (4.8%)	47 (4.8%)
インフルエンザ	41 (4.2%)	46 (4.7%)
背部痛	36 (3.7%)	35 (3.5%)
腹痛	23 (2.4%)	30 (3.0%)
発熱	33 (3.4%)	28 (2.8%)
嘔吐	9 (0.9%)	27 (2.7%)
関節痛	35 (3.6%)	25 (2.5%)
鼻炎	16 (1.6%)	23 (2.3%)
消化不良	23 (2.4%)	22 (2.2%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量：
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回 発現件数(%)

* 治療投与：成人及び体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、
1回75mgを1日2回、5日間投与である。
予防投与：成人及び13歳以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回
75mgを1日1回、7～10日間投与である。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用²⁰⁾

リン酸オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝により活性化
体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。

リン酸オセルタミビルの活性化体は*in vitro*でのA型及びB型イン
フルエンザウイルスの複製を低濃度（実験室株IC₅₀：0.6～155nM、
臨床分離株IC₅₀：<0.35μM）で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用^{17)~19)}

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス
感染モデルでは、リン酸オセルタミビルの経口投与（0.1～
100mg/kg/日）により、用量に依存して生存数の増加、感染に
伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認めら
れた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時
間前からの経口投与（10、100mg/kg、1日2回）で、生存率の
上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序²⁰⁾

リン酸オセルタミビルの活性化体はヒトA型及びB型インフル
エンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し（IC₅₀：0.1
～3nM）、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を
阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性²¹⁾

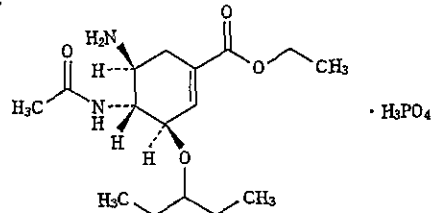
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出
現率は成人及び青年では0.34%（4/1,177例）、小児では4.5
%（17/374例）であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、
1.4%（21/1,551例）であった。耐性ウイルスは全てA型ウイ
ルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得
したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて著しい感染
性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は極めて低い
と考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダー
ゼのアミノ酸変異が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リン酸オセルタミビル
(Oseltamivir Phosphate) (JAN)

化学名：(-)-Ethyl(3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-
(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate
monophosphate

構造式：



分子式：C₁₆H₂₆N₂O₄ · H₃PO₄

分子量：410.40

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及びメタノ
ールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、
N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニト
リルにほとんど溶けない。

融点：192～195℃（分解）

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油
相に分配する。

*【承認条件】

- 国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにす
ること。
- B型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関す
る情報を集積し、規制当局に報告すること。
- インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外
の調査結果・情報について、随時、規制当局に報告すること。

【包 装】

タミフルカプセル75 : 10カプセル (PTP)
100カプセル (PTP)

【保険給付上の注意】

本剤は「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の
治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【主要文献】

- 1)～8) 社内資料
- 9) 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74: 1044, 2000
- 10) 社内資料
- 11) 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74: 1062, 2000
- 12)～16) 社内資料
- 17) Sidwell R. W., et al.: Antiviral Res. 37: 107, 1998
- 18) Mendel D. B., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 42:
640, 1998
- 19)～21) 社内資料

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

（株）ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

84005431/84005432



抗インフルエンザウイルス剤

タミフル®ドライシロップ3%

TAMIFLU®

リン酸オセルタミビルドライシロップ



ロシュグループ

規制区分：指定医薬品
処方せん医薬品^(a)
貯法：室温保存
(25℃をこえないことがのぞましい。)
注意：開栓後は【取扱上の注意】の項参照。
使用期限：2年
(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。
2. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. 本剤の予防効能での使用は推奨されていない。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

【組成・性状】

販売名	タミフルドライシロップ3%	
成分 (1g中)	有効成分・含有量	リン酸オセルタミビル 39.4 mg (オセルタミビルとして 30 mg)
	添加物	D-ソルビトール、キサンタンガム、クエン酸二水素ナトリウム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム、デキストリン、プロピレングリコール、アラビアゴム、エチルパニン、香料
性状	本品は白色～淡黄色の顆粒又は塊のある顆粒である。本品は用時懸濁するとき、白色～淡黄色の均一な懸濁液である。	

【効能・効果】

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 1歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性及び有効性は確立していない（「小児等への投与」の項参照）。

3. 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。
4. 本剤は細菌感染症には効果がない（「重要な基本的注意」の項参照）。

【用法・用量】

通常、成人にはオセルタミビルとして1回75 mgを1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。

通常、小児にはオセルタミビルとして、1回2 mg/kg（ドライシロップ剤として66.7 mg/kg）を1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75 mgとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること（症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない）。
2. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与方法を目安とすること（外国人における成績による）。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

クレアチニンクリアランス (ml/分)	投与方法
Ccr > 30	1回75 mg 1日2回
10 < Ccr ≤ 30	1回75 mg 1日1回
Ccr ≤ 10	推奨用量は確立していない

Ccr：クレアチニンクリアランス

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
高度の腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること（【薬物動態】の項参照）。
(2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。
(3) 本剤1g（オセルタミビルとして30 mg）中に、ソルビトール（果糖の前駆物質）が約857 mg含有されているので、遺伝性果糖不耐症の患者に投与する場合には注意すること。
3. 副作用
カプセル剤の承認時までの調査309例において、副作用は、85例（27.5%）に認められた。主な副作用は、腹痛21件（6.8%）、下痢17件（5.5%）、嘔気12件（3.9%）等であった。（承認時）

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

ドライシロップ剤（1～12歳の幼小児）の承認時までの調査70例において、副作用は35例（50.0%）に認められた。主な副作用は、嘔吐17件（24.3%）、下痢14件（20.0%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肺炎（頻度不明）：肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因（薬剤性、感染性等）を鑑別し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALPの著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 白血球減少、血小板減少（頻度不明）：白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- * * 7) 精神・神経症状（頻度不明）：精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 8) 出血性大腸炎（頻度不明）：出血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

カプセル剤

	頻度不明 ^{※2)}	0.5%以上
皮膚	発疹、蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血	
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	腹痛（6.8%）、下痢（5.5%）、嘔気（3.9%）、嘔吐、腹部膨満、便異常、口内不快感、食欲不振
精神神経系	興奮、振戦、しびれ、嗜眠	頭痛、傾眠、不眠症、めまい
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常（ST上昇）、動悸	
肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALPの上昇
腎臓	血尿	蛋白尿陽性
血液		好酸球増加
呼吸器	気管支炎、咳嗽	

	頻度不明 ^{※2)}	0.5%以上
眼	眼の異常（視野障害、霧視、複視、眼痛等）	
その他	疲労、発熱、低体温、浮腫	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛

ドライシロップ剤

	頻度不明 ^{※2)}	5%以上	5%未満
皮膚	蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血		
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐（24.3%）、下痢（20.0%）	軟便、腹痛、嘔気
精神神経系	嗜眠		
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常（ST上昇）、動悸		
肝臓		ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇
眼	眼の異常（視野障害、霧視、複視、眼痛等）、結膜炎		
その他	耳の障害（灼熱感、耳痛等）、発熱、低体温、浮腫		鼻出血

注2) 国内外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

*4. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能（腎機能、肝機能等）の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

- (1) 1歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。
- (2) 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重8.1kg未満の幼小児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第Ⅰ相臨床試験において、1回200mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい（浮動性眩暈）が報告されている。

8. その他の注意

- (1) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。

- (2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。
- (3) 国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第Ⅲ相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。
- (4) 国外で実施されたカプセル剤による高齢者(65歳以上)を対象とした第Ⅲ相治療試験において、本剤の投与によりインフルエンザ罹病期間をプラセボと比較して、約50時間(23%)短縮した。
- (5) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。
- (6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、7日齢ラットでは1000 mg/kgで3/14例、700 mg/kgで2/14例の死亡例があったが、14日齢のラットではいずれの用量においても死亡例はみられなかった。
- (7) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、7日齢、14日齢、24日齢、42日齢ラットに1000 mg/kg投与し、7日齢で7/56例、14日齢で1/28例の死亡例がみられたが、24日齢、42日齢のラットではいずれも死亡例はみられなかった。オセルタミビルの脳での暴露量は、42日齢のラットと比較して7日齢では1500倍、14日齢では650倍と高かったが、24日齢では2倍程度であった。

【薬物動態】

1. 小児における薬物動態

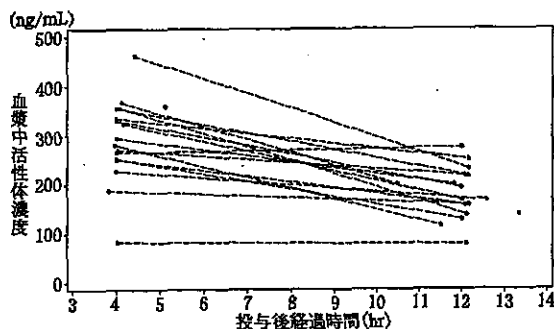
<日本人における成績>¹⁾

国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤2 mg/kg 1日2回投与時の定常状態におけるオセルタミビル活性体の投与後4時間及び12時間における血漿中濃度を可能な患児において測定した。その結果、トラフに相当する血漿中活性体濃度12hr値はいずれの年齢層においても115 ng/mL以上であり、抗インフルエンザウイルス効果を期待できる濃度を維持していた。

日本人患児における血漿中活性体濃度4hr値及び12hr値

血漿中活性体濃度 (ng/mL)	項目	1~4歳	5~8歳	9~12歳	全体
4hr	例数	7	5	4	16
	平均	264.0	328.6	354.8	306.9
	標準偏差	56.0	30.8	81.2	66.7
	中央値	252.0	330.0	346.5	308.5
	最小-最大	188.0-366.0	280.0-355.0	265.0-461.0	188.0-461.0
	CV	21.2	9.4	22.9	21.7
12hr	90%信頼区間	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1
	例数	8	5	2	15
	平均	170.4	165.4	240.5	178.1
	標準偏差	31.6	40.7	13.4	40.4
	中央値	162.5	167.0	240.5	167.0
	最小-最大	128.0-217.0	115.0-216.0	231.0-250.0	115.0-250.0
CV	18.6	24.6	5.6	22.7	
90%信頼区間	149.2-191.6	126.6-204.2	180.5-300.5	159.7-196.4	

日本人患児における定常状態での血漿中活性体濃度-時間プロット



<外国人における成績>^{2,3,4)}

健康な男女小児を対象とした2つの臨床試験において、1~5歳を1~2歳、3~5歳の2グループ(各12例)及び5~18歳を5~8歳、9~12歳及び13~18歳の3グループ(各6例)に分け、本剤を食後に2.0~3.9 mg/kgを単回経口投与^{*}したとき、1~2歳における活性体のAUC_{0-∞}は2,810 ng·hr/mLで3~5歳に比較して16%低かった。また、年齢5~18歳において年齢5~8歳のグループでは13~18歳のグループに比較して活性体の消失は速く、結果として暴露量の低下が認められた。年齢5~8歳のグループにおける活性体のAUC_{0-∞}は年齢13~18歳のグループに比較して60%であった。

これら小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータをオセルタミビル75 mg及び150 mg反復投与^{*}した成人における臨床試験より得られた薬物動態パラメータと比較したとき、年齢5~8歳のグループにおけるAUCは成人の75 mg(1 mg/kgに相当)投与におけるAUCと同様であり、年齢9~12歳のグループでは成人の75 mg及び150 mgの間にあり、年齢13~18歳のグループでは成人の150 mg(2 mg/kgに相当)と同様であった。同様に、すべての年齢グループにおける投与12時間後における血漿中活性体濃度は成人における投与量150 mgにおける値を越えるものでなく、抗インフルエンザウイルス活性を期待できる濃度を維持した。

各小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータ(2 mg/kg)

小児グループ (例数)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
1~2歳 [*] (12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3~5歳 [*] (12)	3,350±678	179±73	5.0±2.3	11.3±5.5
5~8歳(6)	2,746±368	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9~12歳(6)	3,208±394	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13~18歳(6)	4,534±929	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

mean±SD

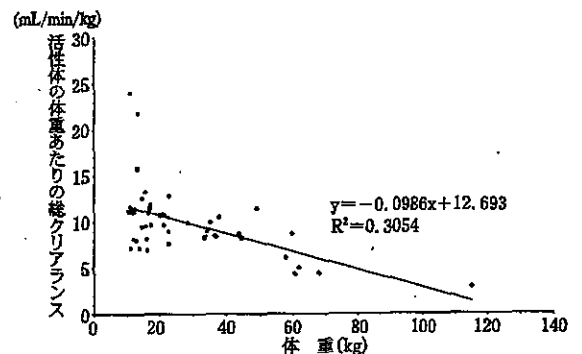
: 各パラメータは1~2歳30 mg、3~5歳45 mg投与を2 mg/kgに補正したもの

日本人及び白人における投与1日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75(日本人)	2,107±374	191±32.5	4.91±1.02	6.46±1.42
75(白人)	2,274±1,105	142±39.7	5.84±1.16	10.0±6.86
150(日本人)	5,189±1,187	468±84.3	5.16±0.754	6.30±1.95
150(白人)	5,036±1,524	383±98.6	4.42±1.11	7.81±5.23

mean±SD

小児の体重と総クリアランスの相関性



1~18歳の小児に2 mg/kgの用量で1日2回投与した場合、活性体の暴露量は、成人における安全性及び有効性が示された暴露量と同様であった。国外ではこれら小児での薬物動態の傾向から、活性体のクリアランス能が低年齢児で高く、年齢に伴い減少することを踏まえ、目標とする活性体の暴露量を得るため、年齢に相関する体重を基準とした体重群別固定用量として設定された。

2. 国内小児と国外小児における血中濃度の比較(国内・国外成績)¹⁻³⁾

用量を2 mg/kgに補正した日本人小児における定常状態での血漿中活性体濃度4hr値及び12hr値につき、3つの国外小児試験

より用量 (2 mg/kg) 及び定常状態への補正を行った 4 hr 値及び 12hr 値と比較した。この結果、日本人小児における 4 hr 値及び 12hr 値は国外小児における 4 hr 値及び 12hr 値の分布の範囲内にあった。

3. 剤形間の生物学的同等性 (国外成績)⁵⁾

カプセル剤及びドライシロップ剤は成人被験者による生物学的同等性試験成績より、両剤剤は同等であることが示された。

ドライシロップ剤及びカプセル剤 150 mg 経口投与^{*}時の活性体の薬物動態パラメータ (n=18)

剤形	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ剤	6,870 ± 1,360	546 ± 101	5.1 ± 1.5	7.2 ± 1.7
カプセル剤	6,940 ± 1,620	615 ± 147	4.5 ± 1.0	6.4 ± 1.5

mean ± SD

*4. 高齢者 (80歳以上) における薬物動態

<日本人における成績>

年齢 80 歳以上の高齢者 5 例にオセルタミビルとして 75 mg を単回経口投与 (絶食時) したときの本剤の活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人高齢者 (80歳以上) の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063 ± 604	439 ± 29	5.0 ± 0.0	7.0 ± 0.6

mean ± SD

5. 腎機能障害者における薬物動態⁶⁾

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス (Ccr) 値により規定された腎機能障害者を含む 20 例を対象とし、オセルタミビルとして 100 mg 1 日 2 回を 6 日間反復投与^{*}したときの活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始 6 日目における活性体の薬物動態パラメータ

Ccr 値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{CR-12} (L/hr)
Ccr ≤ 30	43,086 ± 18,068	4,052 ± 1,519	1.54 ± 0.55
30 < Ccr ≤ 60	15,010 ± 4,158	1,514 ± 392	4.19 ± 0.67
60 < Ccr ≤ 90	9,931 ± 1,636	1,058 ± 183	7.25 ± 1.15
Ccr > 90	4,187 ± 630	494 ± 80	17.50 ± 2.78

mean ± SD

6. 薬物相互作用⁷⁾

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約 2 倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない。

なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物 (抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs 等) 及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤 (抗不整脈薬等) の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

7. 蛋白結合率⁸⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において 50 % 以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で 3 % 以下の弱いものであった。(in vitro 試験)

8. 代謝・排泄⁹⁻¹¹⁾

<外国人における成績>^{9,10)}

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体加水分解される。健康成人男子に対し本剤を (オセルタミビルとして 37.5 ~ 300 mg) 単回経口投与^{*}したとき、未変化体及び活性体あわせて投与 48 時間後までに 70 ~ 80 % が尿中に排泄された。

また、オセルタミビルはヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験により、P450 による代謝は認められず、P450 を介した薬物相互作用の検討により各種 P450 基質の代謝に対してほとんど影響を与えなかった。

*成人に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間投与である。幼小児に対して承認された用法・用量は、1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間投与である。

(参考) 動物実験の結果¹¹⁾

1. 分布

雌雄ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 20 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の 1 つと考えられている肺では血漿の約 2 倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約 1/2 であった。放射能は投与 48 時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行

授乳ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 10 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与 1 時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

【臨床成績】

<日本人における成績>¹²⁾

国内で実施された小児 (1 ~ 12 歳) を対象とした第 II 相臨床試験 (JV16284) において、インフルエンザ感染が確認された 59 例 (インフルエンザ感染はウイルス分離より判定した。) におけるインフルエンザ罹病期間 (咳、鼻症状が改善し、体温 37.4 °C 以下に回復するまでの時間) は 72.5 時間 (中央値) であった。また、投薬中の体温が 37.8 °C 未満に回復するまでの時間は 21.3 時間 (中央値) であり、平熱 (37.4 °C 以下) に回復するまでの時間は 35.3 時間 (中央値) であった。

国内で実施された小児を対象とした第 II 相臨床試験において、2 % 以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した主な有害事象 (2 % 以上)

有害事象	リン酸オセルタミビル n=70
嘔吐	22 (31.4)
下痢	19 (27.1)
ALT (GPT) 増加	4 (5.7)
軟便	3 (4.3)
結膜炎	3 (4.3)
AST (GOT) 増加	3 (4.3)
腹痛	2 (2.9)
中耳炎	2 (2.9)
口タウイルス胃腸炎	2 (2.9)
好中球数減少	2 (2.9)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量: 発現件数 (%)
オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回

<外国人における成績>^{11,12)}

米国及びカナダにおいて1～12歳の小児で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15758)の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間(咳、鼻症状が改善し、体温37.2℃以下、罹病前の日常生活に回復するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬 剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間 中央値(95%信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5日間	217例	101.3時間 ^{#2)} (88.8-118.3)
プラセボ	5日間	235例	137.0時間 (124.5-149.6)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量:
オセルタミビルとして1回2mg/kgを1日2回
#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。
#2) p<0.0001(プラセボとの比較)

リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、インフルエンザ二次症状の発現率低下が認められ、本剤の有効性が認められた。

国外治療試験で発現した主な有害事象(1%以上)

有害事象	プラセボ n=353	リン酸オセルタミビル n=342
嘔吐	30(8.5)	49(14.3)
中耳炎 ^{#1)}	50(14.2)	37(10.8)
下痢	37(10.5)	30(8.8)
嘔気	14(4.0)	13(3.8)
腹痛 ^{#2)}	13(3.7)	12(3.5)
鼻出血	9(2.5)	10(2.9)
軟便	7(2.0)	7(2.0)
肺炎	11(3.1)	7(2.0)
耳痛	3(0.8)	5(1.5)
関節痛	8(2.3)	5(1.5)
気管支痙攣	5(1.4)	4(1.2)
鼓膜障害	6(1.7)	4(1.2)
皮膚炎	7(2.0)	4(1.2)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量:
オセルタミビルとして1回2mg/kgを1日2回
#1) 中耳炎は急性中耳炎を含む。
#2) 腹痛は上腹部痛を含む。

国外において慢性喘息合併患児(5～12歳)に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15759/WV15871)は、目標症例数500例に対し登録例数は335例であった。このため、本剤の有効性を検証するには至っていないが、インフルエンザ罹病期間(中央値)は本剤123.9時間、プラセボ134.3時間であった。また、本試験において、開始時と比較した努力性呼気1秒量(FEV₁)の変化率は本剤10.8%、プラセボ4.7%であった。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用¹³⁾

リン酸オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。リン酸オセルタミビルの活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験室株IC₅₀:0.6～155nM、臨床分離株IC₅₀:<0.35μM)で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用¹⁴⁻¹⁸⁾

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、リン酸オセルタミビルの経口投与(0.1～100mg/kg/日)により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルスカ価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与(10、100mg/kg、1日2回)で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序¹⁹⁾

リン酸オセルタミビルの活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC₅₀:0.1～3nM)、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性²⁰⁾

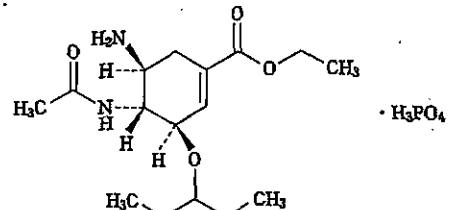
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.34%(4/1,177例)、小児では4.5%(17/374例)であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、1.4%(21/1,551例)であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて著しい感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は極めて低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リン酸オセルタミビル (Oseltamivir Phosphate)
(JAN)

化学名: (-)-Ethyl (3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

構造式:



分子式: C₁₈H₂₈N₂O₄ · H₃PO₄

分子量: 410.40

性状: 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

融点: 192～195℃(分解)

分配係数: 酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

【取扱い上の注意】

1. 使用期限内であっても開栓後はなるべく速やかに使用すること。
2. 吸湿性があるので、開栓後は密栓し、湿気を避けて保存すること。
3. 開栓後4週間以上保存する場合は、冷蔵庫又は冷所(10℃以下)で保存すること。なお使用時は、結露を避けて開栓すること。

【包 装】

タミフルドライシロップ 3% : 30g (瓶) × 1

【主要文献】

- 1-12) 社内資料
- 13) Whitley R. J., et al. : *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20 : 127, 2001
- 14, 15) 社内資料
- 16) Sidwell R. W., et al. : *Antiviral Res.* 37 : 107, 1998
- 17) Mendel D. B., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 : 640, 1998
- 18-20) 社内資料

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話 : 0120-189706
Fax : 0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

84005433/84005434

中外製薬株式会社



平成 19 年 4 月 3 日

厚生労働省
医薬食品局 安全対策課
課長 伏見 環 様

中外製薬株式会社
医薬品安全性ユニット
(安全管理責任者)
ユニット長 横山俊二

インフルエンザ患者でみられた
精神神経系の異常に関する報告書の提出について

平素より、製薬業界の活動にご指導を賜り感謝申し上げます。

この度、弊社が製造販売承認を取得している抗インフルエンザ薬タミフル（以下、タミフル）に関し、グローバルライセンスホルダーであるホフマン・ラ・ロシュ社（以下、ロシュ社）と情報交換の会合を持ちました。その中で、ロシュ社より、インフルエンザおよびタミフルに関する別添の情報提供がありましたので、貴課へご連絡申し上げます。

以上



**OVERVIEW OF NEUROLOGICAL AND PSYCHIATRIC EVENTS IN
PATIENTS WITH INFLUENZA BOTH TAKING AND NOT TAKING
TAMIFLU®**

Tuesday, April 03, 2007

**F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD
Basel, Switzerland**

SUMMARY

Influenza is a disease which can be associated with significant morbidity and mortality, particularly in certain risk populations. Influenza has most often been described as an illness characterized by the abrupt onset of systemic symptoms such as headache, fever, chills, myalgia, or malaise, and accompanying respiratory tract signs, including cough and sore throat. Elderly and other high-risk individuals may experience a gradual deterioration of underlying cardiovascular, pulmonary, or renal function subsequent to influenza and these changes occasionally are irreversible and lead to death.

Neurological complications that can occur during influenza infections include confusion, stupor, coma, convulsions, hallucinations, encephalitis, transverse myelitis and Reye's syndrome. Children in particular may experience febrile convulsions and seizures associated with influenza. Complications of influenza occur in most cases within 2 days after the onset of influenza.

Tamiflu® (oseltamivir phosphate) is an orally administered neuraminidase inhibitor which is approved for the treatment and prevention of influenza in adults and children in 100 countries worldwide. Recently, there have been spontaneous reports of neurological and psychiatric abnormalities in patients with influenza who were also taking Tamiflu®. In order to evaluate the potential association of Tamiflu to neuropsychiatric events across all ages since market introduction, Roche undertook a careful evaluation of data sources including worldwide spontaneous adverse event reporting, including Japan, published literature, health insurance claims databases and observational data. Based on epidemiological data on influenza itself and on large database studies, there is no increase in deaths or neuropsychiatric events for patients on Tamiflu versus patients with influenza in general.

The data provides no evidence of a causal relationship between Tamiflu and the reports of abnormal behavior. The risk-benefit assessment remains positive for Tamiflu across all age groups above 1 year.

NEUROLOGICAL AND PSYCHIATRIC COMPLICATIONS OF INFLUENZA

Raised body temperature (fever/hyperthermia), which occurs with influenza, can lead to various consequences such as an increase in metabolic oxygen consumption, heart rate, and respiratory rate as well as certain neurologic effects. Febrile seizures occur in 2 to 4 percent of young children with high temperatures but are generally benign [1]. Pyrexia can provoke recurrent seizures in up to one third of children who have had febrile seizures. Sleepiness and decreased concentration commonly accompany fever in patients of all ages but may be caused by the central nervous system effects of interleukin-6 rather than by pyrexia itself [2]. Extreme fever or an acute rise in body temperature can cause a change in alertness, confusion, delirium and clouding of consciousness, more commonly in the very young and very old [3]. Neurologic signs, such as mental status changes and seizures, are commonly associated with the acute stages of fever/hyperthermia [4]. Most neurological abnormalities resolve with correction of the underlying disorder and resolution of fever [5]. Many metabolic abnormalities are associated with hyperthermia, including hypoxia, respiratory alkalosis, metabolic acidosis, hypokalemia, hyperkalemia, hypernatremia, hypophosphatemia, hypomagnesemia, and hypoglycemia [6, 7, 8]. These metabolic abnormalities can further lead to neurological abnormalities. Concomitant medications used to treat influenza symptoms can also lead to neuropsychiatric complications.

Nicholson [9] estimated the incidence of febrile convulsions in symptomatic influenza to be between 0.1% and 1% in children under 5 years of age. The association between febrile convulsions in symptomatic influenza was considered to be definitive [10]. The evidence for a possible causal association between influenza and seizures was provided by Van Zeijl et al [11]. They reported a clear association between the yearly peaks of febrile convulsions and the occurrence of influenza A. Encephalitis/encephalopathy is a well known complication of influenza which is most often reported from Japan [12], where it is reported mainly for children. Some cases of influenza associated encephalitis/encephalopathy were also observed in the US during the 2003-2004 influenza season [13].

REPORTS OF NEUROLOGICAL AND PSYCHIATRIC ABNORMALITIES IN INFLUENZA PATIENTS IN THE UNITED STATES

Newland et al reported a total of 72 pediatric patients with influenza associated neurologic complications in a group of 842 hospitalized with severe influenza [14]. The lead author has confirmed that none of the reported patients had been administered Tamiflu prior to onset of CNS dysfunction.

Roche recently commissioned two retrospective cohort studies using two separate health insurance claims databases (Ingenix Research Data Mart [15] and MarketScan Database [16]). The Ingenix database contains data derived from 27 affiliated health plans, and large, national employer groups. It contains approximately 20 million current and past members and covers medical, pharmacy and laboratory information. The MarketScan database contains about 15 million people that include active employees, COBRA continuers, disabled employees, retirees, and dependents. Both Medicare-eligible and ineligible persons are included.

Together these databases identified a total of 101,538 Tamiflu-influenza treated patients which were compared to 224,490 patients with influenza but who had no antiviral use. Patients had a claims diagnosis of influenza between 1999 and 2006 and received either a dispensing of Tamiflu or no antiviral treatment. Chronological claims histories were reviewed to identify patterns of claims indicating any CNS outcomes within 30 days of the influenza diagnosis (including all neuropsychiatric events including encephalitis, delusion, delirium, anxiety, nervousness, restlessness, irritability, panic, aggressive behaviour etc.).

Tamiflu users were found to be at significantly lower odds ($p < 0.001$) than controls for experiencing a CNS event in the 30 days after diagnosis of influenza. Overall use of Tamiflu was associated with lower odds ratios for any neuropsychiatric or CNS outcome and reached statistical significance.

A baseline medical history of a neuropsychiatric event was present in approx 16-18% of both cohorts.

US Database	Total number patients with influenza examined	Patients receiving Tamiflu (%)	Patients receiving Tamiflu with N-P event (%)	Patients not receiving Tamiflu (%)	Patients not receiving Tamiflu with N-P event (%)	P value
INGENIX	244,620	60,834 (24.8)	2,333 (3.84)	183,786 (75.2)	7829 (4.26)	<0.0001
MarketScan	81,411	40,707 (50)	1,082 (2.7)	40,704 (50)	1,412 (3.5)	<0.0004

*N-P=Neuropsychiatric

There were no observations showing an increase risk of claims-based neuropsychiatric events with Tamiflu use compared with no antiviral use. Based upon the analyses from these two large medical claims databases there is no evidence of an increased risk of neuropsychiatric illness in patients taking Tamiflu.

The results from these 2 healthcare database confirm the conclusions from a recent Japanese survey involving 2846 Japanese patients. They examined the relationship between Tamiflu and clinical symptoms; there was no significant difference between Tamiflu users for the occurrence of abnormal behaviour in Tamiflu users (11.9%) versus non-Tamiflu users (10.6%) (p=0.259, No Significant Difference) [17].

The survey went on to show significant benefits of Tamiflu in reducing complications of pneumonia, where the cumulative incidence rate was 0.7% in the Tamiflu group and 3.1% in the non-Tamiflu user group (p<0.0001).

A further analysis of the United States' health claims databases was undertaken to investigate incidents related to accident and suicide among patients with diagnosis of influenza during influenza seasons. Furthermore, differences in the incidence between patients who had received Tamiflu and patients who had not received Tamiflu were

compared, to determine if there were any association between Tamiflu and such incidents.

With respect to individuals aged less than 20 years, and for the influenza season commencing November 1st 2002 and finishing March 31st 2003, a significantly increased odds ratio (OR) for accidents from falls and vehicles was observed for individuals not taking Tamiflu (OR=1.55 [1.01 to 2.36] and 3.41 [1.37 to 8.48] respectively). The study did not detect any evidence that would support a link between Tamiflu ingestion and accidental injury or suicide.

ADDITIONAL ASIAN DATA FROM OUTSIDE JAPAN

Unpublished data has been provided by Huang et al from their centre in Taiwan, where CNS dysfunction is documented in 48 children and adolescents with confirmed influenza, hospitalized during the period 2000 to 2007. The patients had a mean age of 7.2 years (range 1.4 to 23 years). Twenty eight patients were male and 20 female. Thirty eight patients are known to have not received Tamiflu in the period prior to the onset of CNS dysfunction. This data documents the occurrence of CNS dysfunction ranging from abnormal behavior to brain death as a consequence of influenza in East Asian patients, in the absence of Tamiflu exposure. The data is currently being prepared by the investigator for publication in a peer reviewed journal.

Lin et al [18] and Huang et al [19] have published papers on smaller series of influenza associated CNS dysfunction in patients who had not received Tamiflu prior to symptom onset. This has been confirmed by the authors directly.

OVERVIEW OF CUMULATIVE NEUROLOGICAL AND PSYCHIATRIC ADVERSE EVENT REPORTING

Methodology and Definitions

Roche carried out an analysis of the ADVENT drug safety database to evaluate all cumulative reports of neuropsychiatric events reported for Tamiflu, with a cut-off date of up to 12th March 2007.

The events analyzed were from the following System Organ Classes (SOC):

- All events covered by the SOC term "psychiatric disorder"
- The majority of SOC "neurological disorders" with the exception of events related specifically to seizures and depressed level of consciousness as these were considered out of the scope of this analysis
- SOC of "injury, poisoning and procedural complications"

All events were then grouped and discussed under one common term "neuropsychiatric events". Each event was then individually reviewed to identify cases of injury or abnormal behavior resulting in injury or potential injury. Furthermore, cases reporting "completed suicide" and "suicide attempts" were searched and presented separately.

Results

A total number of approximately 45 million patients are estimated to have been exposed to Tamiflu. A total number of 1215 neuropsychiatric events were identified in the ADVENT database as of 12th March 2007 (see Appendix 1). These consisted of both serious and non-serious events and fatal and non-fatal events. Approximately one third of the reports were of serious events, while the remaining reports consisted of non-serious events.

Abnormal Behavior

A total number of 23 Tamiflu cases of abnormal behavior were identified in the database as of 12th March 2007. Of these, 5 events resulted in a fatal outcome and 18 events were non-fatal. The 5 fatal events were mainly in males (n=4), with a mean age of 14.3 years. The non-fatal events were also predominantly in males (n=16) with a mean age of 11.7 years. Of the 5 fatal events, 4 fatalities were as a result of a fall from a building while 1 event was due to the patient being hit by a truck while running across a road. Eight of the non-fatal injuries were also a result of falls from or within buildings. In addition 5 non-fatal events were reports of patients being prevented while trying to jump from a building. In addition, 3 additional events (3 falls) of abnormal behavior have been reported since the 12th of March and are currently undergoing further evaluation.

Reports of suicide or suicide attempts

A total number of 3 cases of completed suicide and 8 cases of non-completed suicide or suicidal ideation were identified in the database as of 12th March 2007. Of the 8, 3 were reports of suicidal ideation, 3 were reports of suicide attempt and 2 were reports of self-injurious behavior. The 3 completed suicides were in patients over 44 years of age, with strong confounders such as 1 patient who had chronic renal failure and another with chronic TB. In addition, one additional report of completed suicide was reported (consumer report, not medically confirmed) subsequent to the cut-off date of 12th March 2007, resulting in a total of 4 suicide cases reported to date. An additional 2 reports of suicide attempt and 2 of self-injury have also been reported since 12th March 2007 and further evaluation is currently ongoing.

As of 12th March 2007, 1215 neuropsychiatric serious and non-serious events had been reported to the Roche ADVENT safety database (see Appendix 1). This equates to a incidence rate of only 1 in 37,000 patients when considering Tamiflu exposure estimates of 45 million treatments. In a small number of cases abnormal behavior has been reported, that has in a few cases led to injury and in very rare instances, in a fatal outcome. However, these reports need to be viewed in the context of amount of Tamiflu used, with an estimated exposure of 45 million patients. Reports of abnormal behavior occurred mainly in teenage males and were reported primarily from Japan. This is contrast to the very small number of cases of suicide or suicide ideation reported which where mainly seen in older adults. Overall, the rates of fatal outcome when suicide and abnormal behavior are combined equates to an incidence of 1 in 5 million patients treated.

DISCUSSION

Reports of neurological and psychiatric abnormalities in patients with influenza were published prior to the introduction of Tamiflu in Japan. Following publication of such reports in Japan there was increased awareness and vigilance around neurological and psychiatric abnormalities in patients with influenza. Tamiflu was introduced in 2001 in Japan during this period of increased awareness. These events were captured by the

adverse drug reaction reporting mechanisms for Tamiflu. In addition, there appeared to be a newly emerging pattern to the events which involved children and adolescents, mainly male, with delirium resulting in abnormal behavior sometimes causing injury, and in very rare cases, death, mainly due to falls. Such reports were captured by the adverse drug reporting mechanism for Tamiflu which led to the question of whether the drug itself was contributing to such events. However, recent information collected by the MHLW in pediatric patients with influenza has shown the same types of events occurring in patients also not taking Tamiflu.

Information from both the US and from Taiwan have shown abnormal behavior in patients with influenza. In the case of the US databases, sufficient patients numbers were analyzed to assess the rate of events in patients taking Tamiflu versus those not taking the drug. There was no increase in the rate of events for those taking Tamiflu. The data suggests a potentially reduced likelihood for experiencing a neuropsychiatric event in patients taking Tamiflu versus those not taking the drug. Similarly, there was no increase in the rate of suicide or death due to injury in patients taking Tamiflu.

An analysis of cumulative neurological and psychiatric adverse event reporting indicates that reports of abnormal behavior are extremely rare in relation to drug exposure. The estimated rates of fatal outcome when suicide and abnormal behavior are combined equates to an incidence of 1 in 5 million patients treated.

CONCLUSION

Taken together, these data reflect the role of influenza in causing these events. The data provides no evidence of a causal relationship between Tamiflu and the reports of abnormal behavior. The risk-benefit assessment remains positive for Tamiflu across all age groups above 1 year.

REFERENCES:

1. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992;327:1122-1127.
2. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever.

Rev Infect Dis 1988;10:168-89.

3. Powers JH, Scheld WM. Fever in neurologic diseases. *Infectious disease clinics of North America* 1996;10 (1):45-66.
4. Galicia SC, et al. Severe Topiramate-associated hyperthermia resulting in persistent neurological dysfunction. *Clin Neuropharmacol* 2005;28(2):94-95.
5. Simon, HB. Current Concepts: Hyperthermia, *NEJM* 1993;329(7):483-487.
6. Robins HI, Hugander A, Cohen JD. Whole body hyperthermia in the treatment of neoplastic disease. *Radiol Clin North Am* 1989;27:603-10.
7. Bull JM, Lees D, Schuette W, et al. Whole body hyperthermia: a phase-I trial of a potential adjuvant to chemotherapy. *Ann Intern Med* 1979;90:317-23.
8. Leibschutz DC, Boutros AR, Printen KJ. Metabolic responses to hyperthermia. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:403-405.
9. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, et al. Influenza-related hospitalizations among young children in Leicestershire. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:228-30.
10. Nicholson KG. Human influenza. In: *Textbook of influenza*. Eds. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. Blackwell Science, Oxford; 1998; pp 219-264.
11. Van Zeijl JH, Mullaart RA, Borm GF, et al. Recurrence of febrile seizures in the respiratory season is associated with influenza A. *J Pediatr* 2004;145: 800-805.
12. Morishima T. Treatment of influenza-associated encephalopathy. *Nippon Rinsho* Nov 2003; 61(11): 2006-2012.
13. MMWR: Severe Morbidity and Mortality Associated with Influenza in Children and Young Adults-Michigan. September 5, 2003; 52 (35); 837-840.
14. Newland et al. Neurologic Complications in Children Hospitalized with Influenza: Characteristics, Incidence, and Risk Factors. *J Ped* 2007: 306-310.
15. Neuropsychiatric Events among influenza Patients . Report prepared for Roche by i3Drug Safety , February 2007{Roche Data on file}
16. Study of the impact of Tamiflu on the risk of pneumonia and other outcomes of influenza 2000-2006 . Report prepared by Thomson Medstat January 2006 {Roche data on file}
17. Yokota, S. Scientific Study on the Occurrence Status of Influenza-associated Symptoms. Cooperating Research Report 2005. Health and Labour Sciences Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare.

18. Lin, H-C et al. Neurologic manifestations in children with influenza B virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 1081-1083
19. Huang, Y-C et al. Influenza A-associated central nervous system dysfunction in children presenting as transient visual hallucination. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:366-8

APPENDIX 1

Overview of cumulative neurological and psychiatric adverse event reporting

Methodology (search strategy)

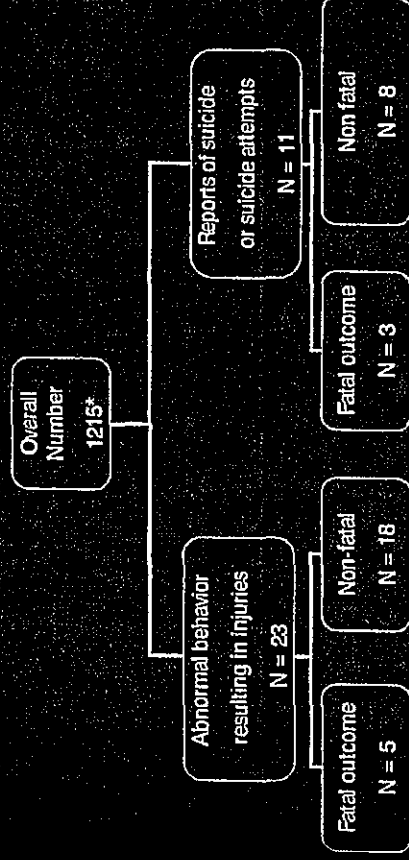
Roche

- A Drug Safety Report with the cut-off date 28 September 2006 was completed for the label up-date on neuro-psychiatric events.
- An up-date with cut-off date 28 February 2007 was performed using the same search terms.
- The searches included the complete System Organ Class "psychiatric disorders", the majority of the SOC "neurological disorders" and the SOC "injury, poisoning and procedural complications" were searched.
- The searches revealed 1215 cases which were individually reviewed to identify cases reporting injurious or abnormal behavior resulting in injuries. Furthermore, cases reporting "completed suicide" and "suicidal attempts" were searched and presented separately.
- In this presentation recent cases after the cut-off date are included (N = 6).

1

Cumulative Overview (2000 - 12 March 2007)

Roche



*A total number of 45 million patients were exposed to Tamiflu.
The overall number includes all cases reported to the SOC "psychiatric disorders and part of the SOC "neurological disorders"

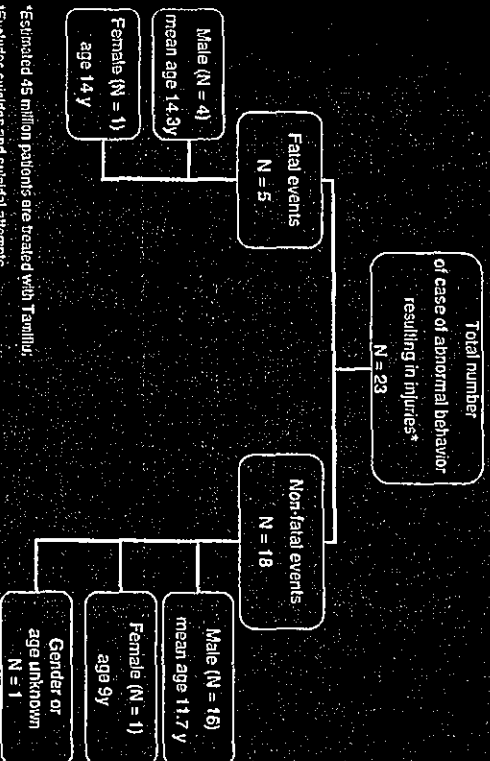
2



Reports of abnormal behavior resulting in injuries

3

Cumulative Results (2000 to 12 March 2007)



*Estimated 45 million patients are treated with Tamiflu.
Excludes suicides and suicidal attempts.
The corresponding neutrals are shown in the back-up slides.

4

Summary of results



- A total number of 23 Tamiflu cases were identified in the Roche Global Drug Safety database reporting injuries or abnormal behavior resulting in injuries. In a minority of those cases (N = 5) a fatal outcome was reported.
- In none of the cases was a suicidal note found or a medical history of depression or other personality changes was reported.
- The patients are predominately male (N = 20; 87%), two are female (N = 2; 9%) and in one cases the gender was not specified (N = 1; 4%).
- All cases are reported from Japan with a mean age of 14.4 years (range 4-17 years). An exception is a 74-year-old patient of unknown gender (MCN 437141).
- The exact circumstances of the injuries are either not reported or in context of abnormal or delirious behavior.
- Depending on the individual situation, influenza-associated delirium may resulted in accidental injuries.

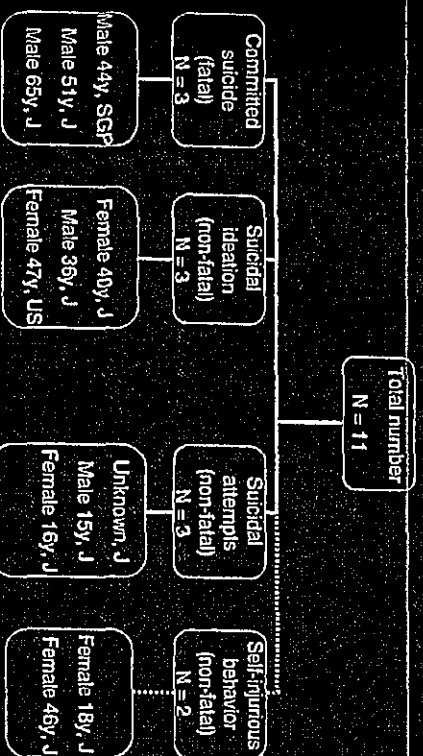
5

Reports of suicide and suicidal ideation



6

Reports of suicide and suicidal ideation (cumulative)



Abbreviation:

SCP, Singapore; J, Japan; US, United States of America; y, years

Summary of results suicide and suicidal ideation

- Overall a total number of three cases of suicide, three cases of suicidal ideation, and three cases of suicidal attempts were reported in estimated 45 million patients exposed to Tamiflu.
- Two cases were initially reported as suicide attempt but in a follow-up report the cases were reported as abnormal behavior and fall and are included in the previous section.

8

APPENDIX 2

Electronic copy of slides summarizing cumulative neurological and psychiatric adverse event reporting.



\\RKAMSCOE68*
U_reddy\$Desktop

APPENDIX 2

Name: STEPHEN TOOVEY

Qualifications: MBBCh PhD FFTM RCPS(Glas) FACTM FFTM (ACTM)
CTM(ACTM&H)

The PhD is in pharmaceutical neurotoxicology

Current posts:

International Medical Leader: Tamiflu. F. Hoffmann – La Roche, Basel, Switzerland

Clinical tutor and examiner, Royal Free and University College Medical School,
Academic Centre for Travel Medicine and Vaccines, World Health Organization
Collaborating Centre, London, United Kingdom

Editorial advisor, Travel Medicine and Infectious Diseases.

Examiner, International Society of Travel Medicine.

Member of publications committee, International Society of Travel Medicine

Reviewer for the Cochrane Review.

Previous posts & appointments:

Medical Director South African Airways-Netcare Travel Clinics
CEO and Medical Director British Airways Travel Clinics (South Africa)
Temporary advisor to World Health Organization.

Preceding career

Physician in practice with emphasis on tropical medicine and travel related infectious diseases. Has taught at the universities of Cape Town, the Witwatersrand, Pretoria, and Northwest University.

Clinical studies undertaken included work on influenza.

Publications

Over 60 scientific publications in scientific journals.
Author of chapter in 'Travelers' Vaccines', De Jong and Zuckerman. B C Decker, Ontario.

APPENDIX 3

Name: RENE HALTINER

Qualifications: Doctor of Veterinary Medicine (DVM); PhD in cardiac pharmacology

Current post: Drug Safety Physician responsible for Tamiflu. F. Hoffmann – La Roche, Basel, Switzerland

Previous posts

Clinical scientist in the area of inflammatory diseases (Novartis/Switzerland)

Study director in general toxicology

Publications

First PSUR of Avastin which is the first in class compound.

Author of thirty-five Drug safety reports regarding adverse events (Avastin, Tamiflu, Lariam) that were provided to the EMEA, FDA and MHLW.

SIGNATURES OF THE EXPERTS

Overview of neurological and psychiatric events in patients with influenza both taking and not taking Tamiflu®

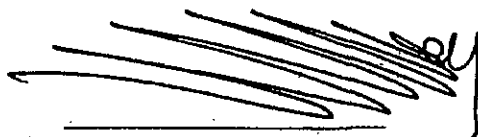
The undersigned has written and approved the content of the overview report

Name (Title)
Affiliation

Signature

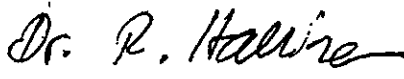
Place / Date

Dr. Stephen Toovey
International Medical Leader
F. Hoffmann-La Roche Ltd



TOKYO / APRIL 3rd 2007

Dr. Rene Haltiner
Drug Safety Physician
F. Hoffmann-La Roche Ltd



TOKYO / APRIL 3rd 2007

OVERVIEW OF NEUROLOGICAL AND PSYCHIATRIC EVENTS IN PATIENTS WITH INFLUENZA BOTH TAKING AND NOT TAKING TAMIFLU®

訳文：タミフル服用および非服用のインフルエンザ患者でみられた
神経系および精神系事象に関する総括

要約

インフルエンザは、著しい罹病率および死亡率を伴う疾患であり、特定のリスク患者群においては殊更である。インフルエンザは突然、頭痛、発熱、悪寒、筋肉痛、倦怠感のような全身症状と咳、咽頭痛を含む気道症状を伴い発症する病気とよく言われている。高齢者および他の高リスク患者においては、インフルエンザに続き、既存の心臓血管、肺または腎機能の漸次的悪化が起こることもあり、これらは不可逆的で死に至ることもある。

インフルエンザ感染で起こり得る神経系の合併症には、混乱、昏迷、昏睡、痙攣、幻覚、脳炎、横断性脊髄炎およびライ症候群が含まれる。特に小児においては、インフルエンザに伴う熱性痙攣および発作が起こることがある。インフルエンザ合併症は多くの場合、インフルエンザ発症2日以内に現れる。

タミフル（リン酸オセルタミビル）は、経口投与のノイラミニダーゼ阻害剤であり、世界100カ国において、成人および小児のインフルエンザ治療および予防の適応で承認されている。最近、タミフルを服用したインフルエンザ患者において神経系、精神系異常の自発報告がなされている。当医薬品の上市以降、全年代におけるタミフルの精神神経系事象との関与の可能性について評価するために、ロシュは、日本を含む全世界の有害事象自発報告、公表文献、健康保険金請求データベースおよび観察データを含むデータソースの精査を行った。インフルエンザそのものの疫学データと大規模データベースの

調査により、一般のインフルエンザ患者に比べ、タミフル服用患者での死亡や精神神経系事象の増加はなかった。

データからは、タミフルと異常行動の報告との因果関係のエビデンスはなかった。1歳以上の全年代において、タミフルのリスク-ベネフィット評価は、依然ポジティブである。

インフルエンザにおける神経系および精神系合併症

インフルエンザで起こる体温上昇（発熱、高熱）は、ある種の神経作用同様、代謝性酸素消費量、心拍数、および呼吸数増加など種々に影響を及ぼす。発熱性発作は、高熱をだしている幼児の2-4%に発現するが、一般的には害はない[1]。発熱は、発熱性発作を呈した小児の最大3分の1において再発性発作を引き起こす。眠気および集中力低下は、普通どの年代の患者においても熱に伴って現れるが、発熱そのものよりはインターロイキン-6の中枢神経系作用で起こるのかもしれない[2]。極端な熱または急激な体温上昇は、覚醒の変化、混乱、幻覚、意識混濁を極めて幼少または極めて高齢の患者においてより普通に起こす[3]。神経系兆候としては、精神状態の変化および発作などが発熱/高熱の急性期において一般的に伴って現れる[4]。多くの神経系異常は、基となる障害の改善および解熱によって消失する[5]。代謝系異常の多くは、低酸素症、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症、および低血糖症を含む高熱に伴って現れる[6, 7, 8]。これらの代謝性異常は、神経系異常に発展することがある。インフルエンザ症状の治療に併用される医薬品も、精神神経系の合併症をもたらすこともある。

ニコルソン[9]は、インフルエンザ症状において発熱性痙攣が起こる率を、5歳以下の小児では0.1%から1.0%の間と推定した。発熱性痙攣とインフルエンザ症状の関連は明確であると考えられた[10]。インフルエンザと発作の因果関係のエビデンスについてはVan Zeijl et al [11]が提供している。彼らは、発熱性痙攣とA型インフルエンザそれぞれの年間のピークに明らかに関連があることを報告している。脳炎/脳症はインフルエンザの合併症としてよく知られており、特に日本からの報告[12]、主に小児での報告が多

い。インフルエンザに伴った脳炎/脳症は、2003/2004 のインフルエンザシーズンにおいて米国においても観察された[13]。

米国におけるインフルエンザ患者での神経系および精神系異常の報告

ニューランド et al は、重症のインフルエンザで入院した 842 人のグループ中、計 72 人の小児患者においてインフルエンザに伴う神経系合併症を報告している [14]。中枢神経系の機能障害発現前に、どの患者もタミフルを服用していなかったと筆頭著者は認めている。

ロシュは、最近二つの健康保険金請求データベース(Ingenix Research Data Mart.[15] and MarketScan Database [16])を使った、二つのレトロスペクティブ・コホート・スタディを委託した。Ingenix データベースは、27 の加盟健康保険および大規模な全国雇用者グループに由来するデータを含む。約 2000 万の現役および過去のメンバーを含み、医療、薬剤処方および臨床検査情報を網羅する。MarketScan データベースは、約 1,500 万人の在職者、COBRA (アメリカの保険制度) 継続者、障害雇用者、引退者、扶養家族のデータを含む。両方ともメディケア適格者および不適格者を含む。

両データベースあわせると、101,538 人の患者がタミフルによるインフルエンザ治療を受けたのに対し、224,490 人のインフルエンザ患者が抗ウイルス剤を使用しなかったことが判明している。これら患者は、1999 年から 2006 年の間に、インフルエンザの診断とのクレームによりタミフルの投薬または抗ウイルス剤未投与であった。インフルエンザ診断 (脳炎、妄想、幻覚、不安、神経質、落ち着きのなさ、易刺激性、パニック、攻撃的行動などを含む全ての精神神経系事象を含む) から 30 日以内に中枢神経系の転帰を示したクレームのパターンを特定するために、これらクレーム歴を時系列にレビューした。

タミフルを使用した患者では、コントロール群に比べ、インフルエンザ診断から 30 日以内に中枢神経系の事象を経験した確率が顕著に低いことがわかった ($P < 0.001$)。お

しなべてタミフルの使用は、精神神経系または中枢神経系の転帰でより低いオッズ比を伴い、統計的有意性に達した。

両コホートスタディにおいて、ベースラインで精神神経系事象の病歴が、約 16-18%に現れていた。

米国データベース	調査したインフルエンザ患者総数	タミフル投与患者 (%)	精神神経系事象を伴ったタミフル投与患者 (%)	タミフル非投与患者 (%)	精神神経系事象を伴ったタミフル非投与患者 (%)	P 値
INGENIX	244,620	60,834 (24.8)	2,333 (3.84)	183,786 (75.2)	7829 (4.26)	<0.0001
MedScan	81,411	40,707 (50)	1,082 (2.7)	40,704 (50)	1,412 (3.5)	<0.0004

抗ウイルス剤不使用と比較した場合、タミフル使用においてクレームベースの精神神経系事象のリスク上昇については観察されなかった。二つの大規模な医療クレームデータベースによる解析により、タミフル服用患者における精神神経系の疾患リスクを増加させるエビデンスはない。

これら二つのヘルスケアデータベースの結果は、最近実施された 2846 人の日本人医師が関わった調査の結果を裏付けるものである。この日本の調査では、タミフルと臨床症状の関係を検討し、タミフル服用患者(11.9%)と非服用患者(10.6%)における異常行動の発現に有意差がみられなかった(p=0.259, No Significant Difference)[17]。

更にこの調査では、肺炎の累積発生率がタミフル投与群において 0.7%だったのに比べタミフル非投与群において 3.1%(p<0.0001)と、タミフルが肺炎の合併症を減少させるという有用性も認められた。

インフルエンザシーズン中にインフルエンザと診断された患者における、事故および自殺に関連した事例を詳細に調べるため、米国健康保険金請求データベースの更なる分析が行われた。また、タミフルとそれら事例との関連性の有無について決定するため、タミフル服用患者と非服用患者において発生率の違いを比較した。

20歳未満に関して、2002年11月1日から2003年3月31日のインフルエンザシーズンにおいて、タミフルを服用していなかった者において、転落や自動車による偶発事故のオッズ比が顕著に増加したことが観察された（オッズ比=それぞれ 1.55 [1.01 to 2.36] および 3.41 [1.37 to 8.48]）。スタディでは、タミフル摂取と偶発事故による傷害または自殺との関連性を支持するエビデンスはいっさい見られなかった。

アジアの追加データ

その他に、Huangら台湾のセンターで2000年から2007年の間にインフルエンザと診断された48例の入院小児と未成年で、中枢神経系の機能不全の発生を確認している。患者の平均年齢は7.2歳(範囲1.4~23歳)で、28人が男子、20人が女子であった。このうち38例の患者は中枢神経系の発症以前にタミフルを服用していないことが判明している。本データは、東アジアの患者において、タミフル服用なしにインフルエンザの結果として異常行動から脳死にいたる中枢神経系の機能不全の発現について実証している。本データは現在、研究した医師により医学雑誌への投稿準備中である。

また、Lin et al [18] および Huang et al [19] は、タミフルを服用していない患者の少数例を対象にインフルエンザにともなう中枢神経系の機能不全が発生していることを論文発表している。本件は、著者達の自験例によるものである。

神経系および精神系有害事情累積報告の総括

方法と定義

ロシュは、2007年3月12日までにタミフルで報告された全ての精神神経系事象の累積報告を評価するため、ADVENT 医薬品安全性データベース（社内データベース）の解析を行った。

解析対象となった事象は、以下の器官別大分類（SOC）に該当する。

- SOC「精神障害」に該当する全事象
- SOC「神経学的障害」の大部分、但し、本解析の範囲には含まれないと考え、特に発作および意識レベル低下に関連する事象は除外する。
- SOC「損傷、中毒および処置合併症」

全事象は一つにまとめられ、精神神経系事象という共通用語のもとに検討された。その後、各事象は損傷または損傷や損傷の可能性のあった異常行動を特定するため、個々にレビューされた。更に、「自殺既遂」および「自殺企図」が報告された症例を検索し、別にまとめられた。

結果

約4,500万人の患者がタミフルを服用したと推定される。2007年3月12日現在、ADVENT データベースでは、計1,215件の精神神経系事象が特定されている（付録1参照）。これらは重篤と非重篤な事象、および致命的と非致命的な事象からなる。およそ3分の1の報告が重篤な事象であり、残りは非重篤な事象であった。

異常行動

2007年3月12日現在、データベースにて計23件のタミフル症例での異常行動が特定されている。これらのうち、5件の事象は致命的転帰をたどり、18件の事象は非致命的であった。5件の致命的事象は、主に男性（n=4）で起こっており、平均年齢は14.3歳であった。非致命的事象においても、圧倒的に男性（n=16）で起きており、平均年齢は11.7歳であった。致命的な5件の内、4件は建物からの転落による死亡で、1件は車道を走って横断中にトラックにひかれたための死亡であった。非致命的な症例の内8件も

建物からの転落であった。更に、非致命的な5件は、建物から飛び出そうとしているところを抑えられたものである。また、3月12日以降、追加で3件の異常行動（転落3件）が報告され、現在詳細調査中である。

自殺または自殺企図の報告

2007年3月12日現在、データベースにて計3件の自殺既遂と8件の自殺未遂または自殺企図が特定されている。8件のうち、3件は自殺念慮、3件は自殺企図、2件は自傷行為であった。3件の自殺既遂は、44歳以上の患者で起きており、一人は慢性腎不全、一人は慢性結核というような強力な交絡因子があった。また、2007年3月12日のデータ固定の後に4件目となる自殺既遂の1件（消費者報告、医学的に未確認）が追加された。その後更に、2件の自殺企図と2件の自傷行為が2007年3月12日以降に報告され、いずれも現在詳細調査中である。

2007年3月12日現在、ロシュのADVENT医薬品安全性データベースに、1,215件の重篤および非重篤な精神神経系事象が報告されている（付録1参照）。タミフルが推定4,500万人に投与されていることからすると、37,000人に一人の発生率に等しい。少数例において異常行動が報告されており、更に少数例で損傷、極くまれに致命的転帰が報告されている。しかし、これらの報告はタミフルが推定4,500万人に使用されているという状況でとらえるべきである。異常行動の報告は、主に10代男性で発現しており、主に日本からの報告である。これは主に高齢成人に見られた少数例の自殺や自殺念慮と対照的である。総括として、自殺と異常行動をあわせた致命的転帰の割合は、500万症例に一人に等しい。

考察

インフルエンザ患者における神経および精神異常は、わが国にタミフルが上市される以前より文献報告されている。日本国内では、これまでの報告によってインフルエンザ患者の神経および精神異常が広く知られ、警戒されてきた。タミフルはこのような中で2001年に上市され、副作用安全措置報告のシステムに準拠してこれら症例データが集

積された。加えて小児や未成年の男子で多く見られる症状で、しばし譫妄を発端とする傷害をともなう異常行動や、まれに転落事故などの死亡に至るなどが報告され、新しく出現した事態と思われた。これらの報告は副作用報告システムに準拠し収集され、その結果本剤そのものが、これらの有害事象に関係があるか否かの議論を生じた。しかしながら、厚生労働省によって収集された最近の情報によれば、タミフルを服用していないインフルエンザに罹患した小児でも同様な症状が報告されている。

米国および台湾においてもインフルエンザ患者にて異常行動が発生する情報が得られている。特に、米国のデータベースにはタミフル投与群と非投与群の患者数が評価に値すべき十分な患者母数が得られてされており、そのデータの解析の結果、タミフル投与群で異常行動の発症率の増加は見られていない。このデータではタミフル非投与患者に比して、タミフル投与患者で神経・精神症状の減少傾向があることを示唆している。同様に、タミフルを服用した患者の自殺や自傷行為による死亡の比率の増加も認められていない。

累積された神経系および精神系有害事象報告の解析にて、異常行動の報告は、薬の服用に対して非常に稀であることが指摘される。異常行動による致命的転帰と自殺を合わせた割合は500万人の治療患者に一人の発生率と等しい。

結論

これらを考え合わせると、神経・精神症状の発生にはインフルエンザそのものの寄与がデータに反映されている。本データには、タミフルと報告された異常行動の因果関係のエビデンスはない。1歳以上の全年代において、リスク-ベネフィット上、タミフルは引き続き有用と認められる。

引用文献：

1. Berg AT, Shinnar S, Häuser WA, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992;327:1122-1127.
2. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever.

- Rev Infect Dis 1988;10:168-89.
3. Powers JH, Scheld WM. Fever in neurologic diseases. Infectious disease clinics of North America 1996;10 (1):45-66.
 4. Galicia SC, et al. Severe Topiramate-associated hyperthermia resulting in persistent neurological dysfunction. Clin Neuropharmacol 2005;28(2):94-95.
 5. Simon, HB. Current Concepts: Hyperthermia, NEJM 1993;329(7):483-487.
 6. Robins HI, Hugander A, Cohen JD. Whole body hyperthermia in the treatment of neoplastic disease. Radiol Clin North Am 1989;27:603-10.
 7. Bull JM, Lees D, Schuette W, et al. Whole body hyperthermia: a phase-I trial of a potential adjuvant to chemotherapy. Ann Intern Med 1979;90:317-23.
 8. Leibschutz DC, Boutros AR, Printen KJ. Metabolic responses to hyperthermia. Surg Gynecol Obstet 1974;139:403-405.
 9. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, et al. Influenza-related hospitalizations among young children in Leicestershire. Pediatr Infect Dis J 2003;22:228-30.
 10. Nicholson KG. Human influenza. In: Textbook of influenza. Eds. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. Blackwell Science, Oxford; 1998; pp 219-264.
 11. Van Zeijl JH, Mullaart RA, Borm GF, et al. Recurrence of febrile seizures in the respiratory season is associated with influenza A. J Pediatr 2004;145: 800-805.
 12. Morishima T. Treatment of influenza-associated encephalopathy. Nippon Rinsho Nov 2003; 61(11): 2006-2012.
 13. MMWR: Severe Morbidity and Mortality Associated with Influenza in Children and Young Adults-Michigan. September 5, 2003; 52 (35); 837-840.
 14. Newland et al. Neurologic Complications in Children Hospitalized with Influenza: Characteristics, Incidence, and Risk Factors. J Ped 2007: 306-310.
 15. Neuropsychiatric Events among influenza Patients . Report prepared for Roche by i3Drug Safety , February 2007{Roche Data on file}
 16. Study of the impact of Tamiflu on the risk of pneumonia and other outcomes of influenza 2000-2006 . Report prepared by Thomson Medstat January 2006 {Roche data on file}
 17. Yokota, S. Scientific Study on the Occurrence Status of Influenza-associated Symptoms. Cooperating Research Report 2005. Health and Labour Sciences Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare.

18. Lin, H-C et al. Neurologic manifestations in children with influenza B virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006: 1081-1083
19. Huang, Y-C et al. Influenza A-associated central nervous system dysfunction in children presenting as transient visual hallucination. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:366-8

APPENDIX 1

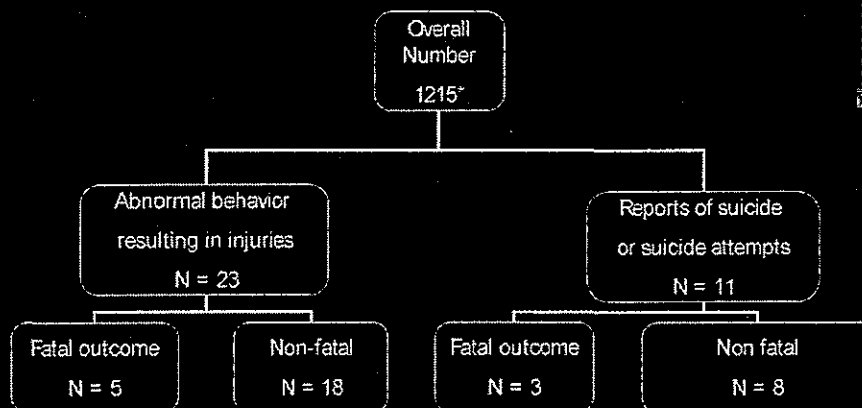
Overview of cumulative neurological and psychiatric adverse event reporting

Methodology (search strategy)

- A Drug Safety Report with the cut-off date 28 September 2006 was completed for the label up-date on neuro-psychiatric events.
- An up-date with cut-off date 28 February 2007 was performed using the same search terms.
- The searches included the complete System Organ Class "psychiatric disorders", the majority of the SOC "neurological disorders" and the SOC "injury, poisoning and procedural complications" were searched.
- The searches revealed 1215 cases which were individually reviewed to identify cases reporting injurious or abnormal behavior resulting in injuries. Furthermore, cases reporting "completed suicide" and "suicidal attempts" were searched and presented separately.
- In this presentation recent cases after the cut-off date are included (N = 6).

Pharmaceuticals

Cumulative Overview (2000 - 12 March 2007)



*A total number of 45 million patients were exposed to Tamiflu
The overall number includes all cases reported to the SOC psychiatric disorders and half of the SOC "neurological disorders"

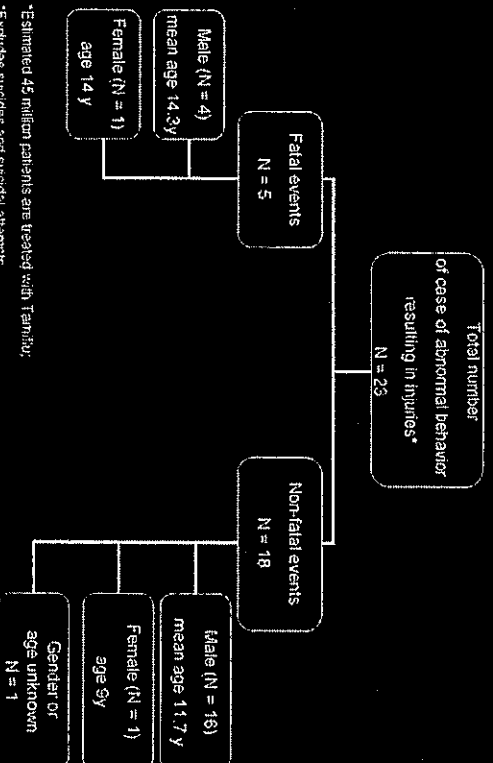
Pharmaceuticals

2



Reports of abnormal behavior resulting in injuries

Cumulative Results (2000 to 12 March 2007)



*Estimated 45 million patients are treated with Tamiflu.
*Excludes suicides and suicidal attempts.
The corresponding narratives are shown in the back-up slides

Summary of results



Pharmaceuticals

- A total number of 23 Tamiflu cases were identified in the Roche Global Drug Safety database reporting injuries or abnormal behavior resulting in injuries. In a minority of those cases (N = 5) a fatal outcome was reported.
- In none of the cases was a suicidal note found or a medical history of depression or other personality changes was reported.
- The patients are predominately male (N = 20; 87%), two are female (N = 2; 9%) and in one cases the gender was not specified (N = 1; 4%).
- All cases are reported from Japan with a mean age of 14.4 years (range 4-17 years). An exception is a 74-year-old patient of unknown gender (MCN 437141).
- The exact circumstances of the injuries are either not reported or in context of abnormal or delirious behavior.
- Depending on the individual situation, influenza-associated delirium may resulted in accidental injuries.

5

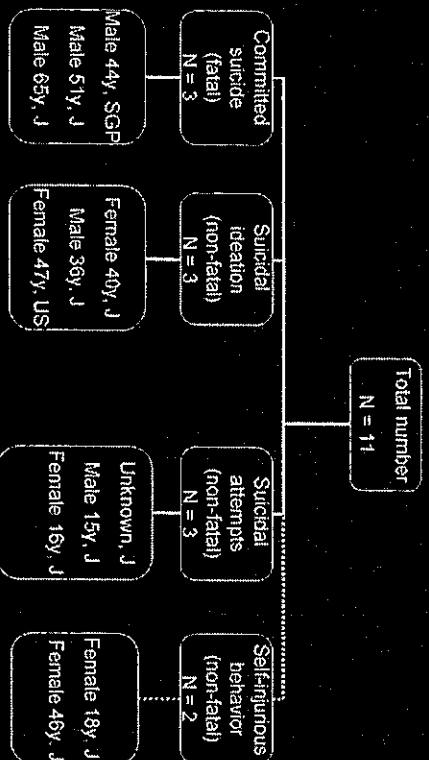


Pharmaceuticals

Reports of suicide and suicidal ideation

6

Reports of suicide and suicidal ideation (cumulative)



Abbreviation:
SGP: Singapore, J: Japan, US: United States of America, y: years

Summary of results suicide and suicidal ideation

- Overall a total number of three cases of suicide, three cases of suicidal ideation, and three cases of suicidal attempts were reported in estimated 45 million patients exposed to Tamiflu.
- Two cases were initially reported as suicide attempt but in a follow-up report the cases were reported as abnormal behavior and fall and are included in the previous section.

APPENDIX 2

Electronic copy of slides summarizing cumulative neurological and psychiatric adverse event reporting.



WRKAMSCOE68
U_reddy\Desktop

APPENDIX 2

Name: STEPHEN TOOVEY

Qualifications: MBBCh PhD FFTM RCPS(Glas) FACTM FFTM (ACTM)
CTM(ACTM&H)

The PhD is in pharmaceutical neurotoxicology

Current posts:

International Medical Leader: Tamiflu. F. Hoffmann – La Roche, Basel, Switzerland

Clinical tutor and examiner, Royal Free and University College Medical School,
Academic Centre for Travel Medicine and Vaccines, World Health Organization
Collaborating Centre, London, United Kingdom

Editorial advisor, Travel Medicine and Infectious Diseases.

Examiner, International Society of Travel Medicine.

Member of publications committee, International Society of Travel Medicine

Reviewer for the Cochrane Review.

Previous posts & appointments:

Medical Director South African Airways-Netcare Travel Clinics

CEO and Medical Director British Airways Travel Clinics (South Africa)

Temporary advisor to World Health Organization.

Preceding career

Physician in practice with emphasis on tropical medicine and travel related infectious diseases. Has taught at the universities of Cape Town, the Witwatersrand, Pretoria, and Northwest University.

Clinical studies undertaken included work on influenza.

Publications

Over 60 scientific publications in scientific journals.

Author of chapter in 'Travelers' Vaccines', De Jong and Zuckerman. B C Decker, Ontario.

APPENDIX 3

Name: RENE HALTINER

Qualifications: Doctor of Veterinary Medicine (DVM); PhD in cardiac pharmacology

Current post: Drug Safety Physician responsible for Tamiflu. F. Hoffmann – La Roche, Basel, Switzerland

Previous posts

Clinical scientist in the area of inflammatory diseases (Novartis/Switzerland)

Study director in general toxicology

Publications

First PSUR of Avastin which is the first in class compound.

Author of thirty-five Drug safety reports regarding adverse events (Avastin, Tamiflu, Lariam) that were provided to the EMEA, FDA and MHLW.

SIGNATURES OF THE EXPERTS

Overview of neurological and psychiatric events in patients with influenza both taking and not taking Tamiflu®

The undersigned has written and approved the content of the overview report

Name (Title) Affiliation	Signature	Place / Date
Dr. Stephen Toovey International Medical Leader F. Hoffmann-La Roche Ltd	_____	_____
Dr. Rene Haltiner Drug Safety Physician F. Hoffmann-La Roche Ltd	_____	_____

